

## NUVAXOVID®

## 総合製品情報概要



ウイルスワクチン類 生物学的製剤基準

薬価基準：未収載

## ヌバキソビッド® 筋注

NUVAXOVID® Intramuscular Injection 【組換えコロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン】

生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

## 2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 本剤の成分に対し、重度の過敏症の既往歴のある者 [8.3、11.1.1 参照]
- 2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

ヌバキソビッド筋注は、新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの接種事業として接種されます。本剤の接種に当たっては、電子添文及び本冊子、並びに最新の情報をご確認の上、適正使用をお願いいたします。

最新の情報は「武田薬品COVID-19 ワクチン関連特設サイト(日本)<組換えタンパクワクチン-武田> (<https://www.go-beyond-covid-19.jp/>)」でご確認ください[右の二次元コードもご活用ください]。  
また、電子添文は右の二次元コードからも確認できます。



特設サイト



電子添文

## 【被接種者に対する本剤の情報提供のお願い】

ヌバキソビッド筋注の被接種者に対し、本剤の概要や接種を受ける際の注意、副反応発生時の対応等の情報を提供してください。なお、被接種者向けの冊子「ヌバキソビッド筋注の接種を受ける方へ」を用意しています。被接種者への情報提供にお役立てください。



武田薬品工業株式会社

## 新型コロナウイルス感染症に係るワクチン接種事業について

本剤は、新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの接種事業として接種されます。

以下のワクチン接種事業及びワクチンに関する最新情報が厚生労働省のホームページにて公開されています。

重要な情報が含まれていますので、最新情報をご確認の上、本剤の適正使用をお願いいたします。

- 新型コロナウイルス感染症に係るワクチン接種に関するお知らせ、ワクチンに関する情報、Q&A、接種に関わる関係者へのお知らせ等の各種情報が掲載されています。

➔ [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine\\_00184.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html)

- 新型コロナワクチンの接種を行う医療機関へのお知らせが公開されています。

➔ [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine\\_iryokukikanheno\\_oshirase.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_iryokukikanheno_oshirase.html)

- 新型コロナワクチンの予診票・説明書・情報提供資材が公開されています。

➔ [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine\\_yoshinhyouetc.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_yoshinhyouetc.html)

## 有害事象が認められた場合のお願い

### ● 有害事象報告

本剤接種後に有害事象が認められた場合は、「武田薬品COVID-19 ワクチン関連特設サイト(日本) <組換えタンパクワクチン-武田> (<https://www.go-beyond-covid-19.jp/>)」にある「副反応報告窓口」等にて弊社まで有害事象報告をお願いいたします。

### ● 副反応疑い報告制度

ワクチンの接種後に生じる副反応を疑う事例については、医療機関に報告を求め、収集されます。収集した報告について、厚生労働省の審議会に報告され、専門家による評価が行われます。こうした結果は公表するなどして、安全性に関する情報提供などが行われます。

([https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine\\_hukuhannou-utagai-houkoku.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_hukuhannou-utagai-houkoku.html))

厚生労働省のホームページに新型コロナワクチンの副反応疑い報告の方法等が具体的に公表されていますのでご確認ください。

([https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine\\_hukuhannou\\_youshikietc.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_hukuhannou_youshikietc.html))

新型コロナウイルス感染症に係るワクチン予防接種に関するものについては、専用FAX番号(0120-011-126)又は電子報告システムにて報告することもできます。

(<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/0002.html>)

また、「予防接種後副反応疑い報告書」入力アプリからもご報告いただけます。

(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/vaccine-j/6366-vaers-app.html>)

## ヌバキソビッド筋注の保存・調製・接種に関する注意

### 保存時における注意

ヌバキソビッド筋注の外箱を開封する前は、以下のとおり保存してください。

1. 凍結を避け2～8℃で保存してください。
2. 本剤の有効期間は14ヵ月です。
3. 凍結した状態で保存しないようご注意ください。

### 薬剤調製時における注意

ヌバキソビッド筋注には、保存剤を含まない薬液が1バイアルに10回接種分(1接種0.5mL)充填されています。

本剤を接種する際は、以下の手順に従い準備してください。

1. 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換えてください。
2. 使用前に常温に戻してください。
3. 本剤の1バイアルには10回接種分の用量が充填されています。
4. 希釈の必要はなく、溶解操作は不要です。
5. 本品は無色から僅かに黄色い、澄明から乳白光を呈する液です。使用前にバイアルに変色、異物の混入その他の異常がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しないでください。
6. 吸引の際には容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒してください。
  - ✓ 吸引前及び吸引毎に容器を静かに回転させ、振り混ぜないでください。
  - ✓ この操作に当たっては、雑菌が迷入しないように注意してください。
  - ✓ コアリング(注射針をさし込むときにゴム栓が削られバイアル内に混入すること)を発生させないよう以下の点に注意してください。
    - ・注射針をゴム栓に対して垂直に穿刺する。
    - ・回転させながらの穿刺はしない。
    - ・2回目以降は同じ場所を避けて穿刺する、等。
7. バイアルの栓を取り外さないでください。
8. 薬液を他の容器に移して使用しないでください。
9. 一度針を刺したバイアルの薬液は、初回使用から12時間以上経過したものは廃棄してください。
  - ✓ 遮光して2～25℃で保存してください。
10. 外箱開封後は遮光して保存してください。

## 薬剤接種時における注意

1. お手元にロット番号(製造番号)シールを用意し、バイアルラベルに記載されている製造番号と一致していることを確認してください。  
✓ ロット番号(製造番号)シールが不足した場合は、医師が接種済証・予診票等に直筆でご記入ください。
2. 通常、上腕三角筋に筋肉内接種してください。  
静脈内、皮内、皮下への接種は行わないでください。
3. 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめてください。
4. 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意してください。
  - (1) 針長は、筋肉内注射に足る長さで、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、被接種者ごとに適切な針長を決定してください。
  - (2) 神経走行部位を避けてください。
  - (3) 注射針を刺入したとき、激痛の訴え等がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射してください。
5. 使用したバイアルや注射針・シリンジ等は、各医療機関のルールに従って適切に廃棄してください。

# 目次

新型コロナウイルス感染症に係るワクチン接種事業について	i
有害事象が認められた場合のお願い	i
ヌバキンビッド筋注の保存・調製・接種に関する注意	ii
開発の経緯	1
特徴	2
製品情報(ドラッグインフォメーション)	3
2. 接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)	3
3. 製法の概要及び組成・性状	3
4. 効能又は効果	3
5. 効能又は効果に関連する注意	4
6. 用法及び用量	4
7. 用法及び用量に関連する注意	4
8. 重要な基本的注意	4
9. 特定の背景を有する者に関する注意	5
11. 副反応	6
14. 適用上の注意	6
臨床成績	7
1. 国内第I/II相試験(TAK-019-1501試験：初回免疫)	7
2. 海外第III相検証試験(2019nCoV-301試験：初回免疫)(海外データ)	16
3. 海外第III相検証試験(2019nCoV-301試験：初回免疫・追加免疫) -12~17歳の被験者-(海外データ)	26
4. 海外第III相検証試験(2019nCoV-302試験：初回免疫)(海外データ)	39
5. 海外第I/II相試験(2019nCoV-101試験 第II相パート：追加免疫)(海外データ)	49
薬効薬理	59
1. 作用機序	59
2. 非臨床試験	60
安全性薬理試験及び毒性試験	61
1. 安全性薬理試験	61
2. 毒性試験	61
有効成分に関する理化学的知見	63
製剤学的事項	63
製剤の各種条件下における安定性	63
取扱い上の注意	64
包装	64
関連情報	64
主要文献	65
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	66
作成年月	66

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名、名称及び住所  
作成年月

# 開発の経緯

ヌバキソビッド筋注は、Novavax社が重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型 (SARS-CoV-2) による感染症の予防を目的に開発した、組換え蛋白コロナウイルス (SARS-CoV-2 rS) ワクチンで、免疫の活性化を目的にMatrix-Mアジュバントが添加されています。

本剤は、SARS-CoV-2の組換えスパイク蛋白質 (rS) 抗原を含有しており、組換えスパイク蛋白質は、組換えバキュロウイルス発現系を用いて製造されます。植物 (*Quillaja saponaria* Molina) の樹皮から抽出された成分由来のMatrix-M (Matrix-A及びMatrix-Cの混合物) アジュバントは、免疫活性化を促進します。本剤を接種することで、T細胞を介してB細胞からのSARS-CoV-2スパイク蛋白質に対する抗体産生を誘導し、その結果としてSARS-CoV-2感染症の発症を抑制します。

海外第I/II相試験 (2019nCov-101試験) 第I相パートでは18～59歳の健康成人男女を対象に、第II相パートでは18～84歳の健康成人男女を対象に本剤の免疫原性、安全性が検討され、第II相パートではさらに追加免疫接種による免疫原性及び安全性が検討されました (49～57頁)<sup>1)</sup>。また、第III相検証試験 (2019nCoV-301試験) では米国・メキシコの18歳以上の成人被験者を対象に、第III相検証試験 (2019nCoV-302試験) では英国の18～84歳の成人被験者を対象に、本剤接種によるCOVID-19の発症抑制効果と安全性が検討されました (16～25頁、39～48頁)<sup>2,3)</sup>。日本では、国内第I/II相試験 (TAK-019-1501試験) において、20歳以上の日本人健康成人男女における本剤の免疫原性及び安全性が検討されました (7～15頁)<sup>4)</sup>。

以上の海外臨床試験で得られた有効性及び安全性の結果、並びに国内臨床試験で得られた免疫原性と安全性の結果から、本剤は有効性及び許容可能な安全性を有すると考えられ、18歳以上における「SARS-CoV-2による感染症の予防」を効能又は効果として申請し、2022年4月19日に製造販売承認を取得しました。

その後、海外第III相検証試験 (2019nCoV-301試験 Pediatric Expansion Part) において、米国の12～17歳の青年期集団を対象に、本剤の初回免疫における有効性、免疫原性及び安全性に加え、追加免疫における免疫原性及び安全性が検討されました (26～38頁)<sup>5,6)</sup>。

本試験の結果を基に使用上の注意等の改訂を相談し、初回免疫については2022年7月21日に、追加免疫については2023年2月28日に改訂されました。

- 1) ヌバキソビッド筋注の18～84歳の健康成人被験者を対象とした海外第I/II相試験 (2019nCoV-101試験) 成績 (社内資料、承認審査時評価資料)
- 2) ヌバキソビッド筋注の18歳以上の成人被験者を対象とした海外第III相試験 (2019nCoV-301試験) 成績 (社内資料、承認審査時評価資料)
- 3) ヌバキソビッド筋注の18～84歳の成人被験者を対象とした海外第III相試験 (2019nCoV-302試験) 成績 (社内資料、承認審査時評価資料)
- 4) ヌバキソビッド筋注の20歳以上の日本人健康成人被験者を対象とした国内第I/II相試験 (TAK-019-1501試験) 成績 (社内資料、承認審査時評価資料)
- 5) ヌバキソビッド筋注の12～17歳の被験者を対象とした海外第III相試験 (2019nCoV-301試験 Pediatric Expansion Part) 成績 (社内資料、添付文書改訂相談時評価資料)
- 6) ヌバキソビッド筋注の12～17歳の被験者を対象とした海外第III相試験 (2019nCoV-301試験 Pediatric Expansion Part 3回目接種) 成績 (社内資料、添付文書改訂相談時評価資料)

# 特徴

- 1 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)による感染症の発症抑制を目的とした組換え蛋白ワクチンです。
  - SARS-CoV-2の組換えスパイク蛋白質(rS)を抗原としています。
  - アジュバント(Matrix-M)を添加しています。
  
- 2 SARS-CoV-2感染症の発症(軽症、中等症又は重症)抑制と血清IgG抗体価及び血清中和抗体価の増加が認められました。(初回免疫)
  - 海外第Ⅲ相検証試験(2019nCoV-301試験)の中間レポートにおいて90.40%(95%信頼区間: 82.88-94.62)の有効性が認められました。(海外データ)(20頁)
  - 海外第Ⅲ相検証試験(2019nCoV-302試験)の中間解析結果において89.3%( $\alpha$ 調整後96.9%信頼区間: 73.0-95.8)の有効性が認められました。(海外データ)(43頁)
  - 国内第I/Ⅱ相試験(TAK-019-1501試験)において血清IgG抗体価及び血清中和抗体価の増加が認められました。(9~11頁)
  - 海外第Ⅲ相検証試験(2019nCoV-301試験)12~17歳の被験者の中間レポートにおいて79.54%(95%信頼区間: 46.83-92.13)の有効性が認められました。また、血清中和抗体価及び抗体陽転率について、12~17歳の18~25歳に対する非劣性が確認されました。(海外データ)(31~32頁)
  
- 3 本剤による初回免疫完了者(2回接種者)に対して行った追加免疫接種により血清IgG抗体価及び血清中和抗体価\*の増加が認められました。(追加免疫)
  - ※ 海外第Ⅲ相検証試験(2019nCoV-301試験)では、血清中和抗体価のみ記載した。
  - 海外第Ⅲ相検証試験(2019nCoV-301試験)12~17歳の被験者の中間レポートにおいて血清中和抗体価の初回免疫に対する非劣性が確認されました。(海外データ)(36頁)
  - 海外第I/Ⅱ相試験(2019nCoV-101試験 第Ⅱ相パート)において血清IgG抗体価及び血清中和抗体価の増加が認められました。(海外データ)(52頁)
  
- 4 保存方法は冷蔵保存(凍結を避け2~8℃)です。
  
- 5 副反応
 

重大な副反応としてショック、アナフィラキシー(頻度不明)があらわれることがあります。

主な副反応(10%以上に発現したその他の副反応<sup>a)</sup>)として圧痛(75.1%)、疼痛(62.6%)、頭痛(51.0%)、悪心・嘔吐(15.2%)、筋肉痛(51.5%)、関節痛(23.6%)、疲労(53.1%)、倦怠感(41.2%)があらわれることがあります。

a) 臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度

※ 詳細につきましては、電子添文における副反応及び各臨床試験成績の安全性の結果をご参照ください。

# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

「接種不相当者を含む注意事項等情報」の改訂には十分ご留意ください。

## 2. 接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)

### 2. 接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)

2.1 明らかな発熱を呈している者

2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

2.3 本剤の成分に対し、重度の過敏症の既往歴のある者[8.3、11.1.1参照]

2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

## 3. 製法の概要及び組成・性状

### 3.1 製法の概要

本剤はSARS-CoV-2の組換えスパイク蛋白質(rS)抗原を含有する。スパイク(S)蛋白質は、組換えバキュロウイルス発現系を用い、無血清培地を使用して製造する。ツマジロクサヨトウ由来細胞内でS蛋白質をコードする組換えバキュロウイルスが増殖すると、細胞質中にS蛋白質が発現する。細胞を破壊してS蛋白質を遊離させ、一連のクロマトグラフィー及びろ過によって精製する。精製されたS蛋白質を、*Quillaja saponaria* Molinaの樹皮の特定の部分精製抽出物、コレステロール及びホスファチジルコリンからなるMatrix-M(Matrix-A及びMatrix-Cの混合物)並びに添加剤と配合する。

### 3.2 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

販売名	ヌバキソビッド筋注	
有効成分	SARS-CoV-2 rS	5µg
添加剤	Matrix-A <sup>注)</sup>	42.5µg
	Matrix-C <sup>注)</sup>	7.5µg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	2.465mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.445mg
	塩化ナトリウム	8.766mg
	ポリソルベート80 pH調節剤	0.05mg

注) 添加剤として、コレステロール、ホスファチジルコリン、リン酸水素二ナトリウム二水和物、リン酸二水素カリウム、塩化カリウム及び塩化ナトリウムを含む

### 3.3 製剤の性状

販売名	ヌバキソビッド筋注
剤形・性状	本品は無色から僅かに黄色い、澄明から乳白光を呈する液
pH	6.7~7.7
浸透圧比	約2(生理食塩液に対する比)

## 4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防



## 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

## 6. 用法及び用量

初回免疫：1回0.5mLを2回、通常、3週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。

追加免疫：1回0.5mLを筋肉内に接種する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 7.1 初回免疫

#### 7.1.1 接種対象者

12歳以上の者

#### 7.1.2 接種回数

本剤は2回接種により効果が確認されていることから、原則として、他のSARS-CoV-2に対するワクチンと混同することなく2回接種するよう注意すること。

#### 7.1.3 接種間隔

1回目の接種から3週間を超えた場合には、できる限り速やかに2回目の接種を実施すること。

### 7.2 追加免疫

#### 7.2.1 接種対象者

12歳以上の者。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。

#### 7.2.2 接種時期

通常、前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも6ヵ月経過した後に接種することができる。

7.2.3 他のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した際の有効性及び安全性は確立していない。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。

8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。[9.1参照]

8.3 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察することが望ましい。また、本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現したことがある者には、以降、本剤の接種は行わないこと。[2.3、9.1.4、9.1.6、11.1.1参照]

8.4 心筋炎、心膜炎が報告されているため、被接種者又はその保護者に対しては、心筋炎、心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

8.5 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応及び体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

8.6 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

8.7 本剤と他のSARS-CoV-2に対するワクチンの互換性に関するデータはない。

## 9. 特定の背景を有する者に関する注意

### 9.1 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。[8.2参照]

#### 9.1.1 血小板減少症又は凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者

本剤接種後に出血又は注射部位に内出血があらわれるおそれがある。

#### 9.1.2 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

本剤に対する免疫応答が低下するおそれがある。

#### 9.1.3 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者

[9.2、9.3参照]

#### 9.1.4 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

[8.3、9.1.6、11.1.1参照]

#### 9.1.5 過去にけいれんの既往のある者

#### 9.1.6 本剤の成分に対して、アレルギーを呈するおそれのある者

[8.3、9.1.4、11.1.1参照]

### 9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.3参照]

### 9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.3参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。

### 9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤及び本剤に対する抗体のヒト乳汁中への移行は不明である。

### 9.7 小児等

12歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

接種に当たっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。一般に生理機能が低下している。

## 11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副反応

#### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

[2.3、8.3、9.1.4、9.1.6参照]

### 11.2 その他の副反応

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
局所症状（注射部位）	圧痛(75.1%) <sup>a)</sup> 、 疼痛(62.6%) <sup>a)</sup>	発赤・紅斑 <sup>a)</sup> 、 腫脹・硬結 <sup>a)</sup>	そう痒感	
血液			リンパ節症	
精神神経系	頭痛(51.0%) <sup>a)</sup>			感覚鈍麻、錯感覚
消化器	悪心・嘔吐(15.2%) <sup>a)</sup>			
皮膚			発疹、紅斑、そう痒症、 じん麻疹	
筋・骨格系	筋肉痛(51.5%) <sup>a)</sup> 、 関節痛(23.6%) <sup>a)</sup>			
その他	疲労(53.1%) <sup>a)</sup> 、 倦怠感(41.2%) <sup>a)</sup>	発熱 <sup>a)</sup> 、四肢痛	悪寒	

a) 臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換えること。

14.1.2 使用前に常温に戻しておくこと。

14.1.3 本剤の1バイアルには10回接種分の用量が充填されている。

14.1.4 本品は無色から僅かに黄色い、澄明から乳白光を呈する液である。使用前にバイアルに変色、異物の混入その他の異常がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しないこと。

14.1.5 吸引の際には容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒すること。また、吸引前及び吸引毎に容器を静かに回転させ、振り混ぜないこと。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意すること。

14.1.6 栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。

14.1.7 一度針を刺したバイアルは、遮光して2～25℃で保存し、12時間以上経過したものは廃棄すること。

### 14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 通常、上腕三角筋に筋肉内接種すること。静脈内、皮内、皮下への接種は行わないこと。

14.2.2 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

14.2.3 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

(1) 針長は、筋肉内注射に足る長さで、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、被接種者ごとに適切な針長を決定すること。

(2) 神経走行部位を避けること。

(3) 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

# 臨床成績

「接種不適当者を含む注意事項等情報」等は3～6頁をご参照ください。

## 1 国内第I/II相試験(TAK-019-1501 試験：初回免疫)<sup>4)</sup>

4) ヌバキソビッド筋注の20歳以上の日本人健康成人被験者を対象とした国内第I/II相試験(TAK-019-1501試験)成績(社内資料、承認審査時評価資料)

本試験は現在、実施中のため、全ての被験者が50日目\*の評価を完了した時点(データカットオフ：2021年5月8日)で実施された主要解析の結果を記載した。

\*本試験は初回接種日を1日目と設定した。

### II 試験概要

目的	日本人のヌバキソビッド筋注の免疫原性、安全性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	第I/II相、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	日本におけるSARS-CoV-2ワクチン未接種の20歳以上の健康成人男女200例(65歳未満140例、65歳以上60例)
主な選択基準	・既往歴、身体診察(バイタルサイン及び臨床検査を含む)及び治験責任医師又は治験分担医師の臨床判断により治験への組入れ時点で健康状態が良好である者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・過去に他のSARS-CoV-2又は他の研究目的の新型コロナウイルスに対するワクチン接種を受けた者</li> <li>・治験薬接種前30日以内にCOVID-19患者と濃厚接触した者</li> <li>・過去にSARS-CoV-2感染陽性と判定された者、又は、治験薬接種前の検査においてSARS-CoV-2感染陽性と判定された者</li> <li>・COVID-19の予防のため、現在、その他の治験薬の投与を受けている者</li> <li>・治験参加前30日以内に海外渡航歴のある者</li> <li>・治験薬接種前3日以内に、臨床的に重大な活動性感染症(治験責任医師又は治験分担医師による評価)を有する者又は口腔内体温が38℃以上の者</li> <li>・治験薬に含まれる成分(添加剤を含む)に対して過敏症又はアレルギーを有する者</li> <li>・BMIが30kg/m<sup>2</sup>以上の者</li> <li>・治験薬接種前24時間以内に解熱剤及び/又は鎮痛剤を使用した者 等</li> </ul>
試験方法	<p>20歳以上の健康成人(N=200)を本剤群150例(65歳未満100例)、プラセボ群50例(65歳未満40例)に無作為に割り付け、1及び22日目に本剤(SARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-Mアジュバント50µg)又はプラセボ(生理食塩水)を筋肉内接種した(接種量：約0.5mL)。1、22、36、50、202、387日目に採血し、免疫原性を評価した。</p> <p>全ての被験者は、治験薬の各接種後7日間(接種日を含む)に口腔内体温、並びに特定副反応を電子日誌に入力した。1、22、50日目及び治験期間を通してCOVID-19の疑いがある臨床症状が認められた場合には、SARS-CoV-2感染の有無を検査した。全ての被験者が50日目(2回目接種から28日目)の来院を完了した後に、免疫原性及び安全性の主要解析を実施し、主要解析のデータ固定後は盲検解除した。最終の治験薬接種12ヵ月後まで免疫原性及び安全性の追跡調査を行った。</p>

主要評価項目	<p>免疫原性：SARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価(36日目)(幾何平均値、幾何平均増加倍率、抗体陽転率)、年齢別のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価(36日目)(サブグループ解析)</p> <p>安全性：各接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応、年齢別の各接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応(サブグループ解析)、初回接種から50日目(2回目接種から28日目)までに発現した全ての副反応</p>
副次評価項目	<p>免疫原性：SARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価(22、50日目)(幾何平均値、幾何平均増加倍率、抗体陽転率)、野生型ウイルスに対する血清中和抗体価(22、36、50日目)(幾何平均値、幾何平均増加倍率、抗体陽転率)、年齢別の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価(36日目)(サブグループ解析)</p> <p>安全性：試験期間を通しての副反応(死亡に至った副反応、その他の重篤な副反応及び2回目接種の中止/試験参加の中止に至った副反応)</p>
解析計画	<p>全ての被験者が50日目の来院を完了した後に、免疫原性及び安全性の主要解析を実施した。</p> <p>免疫原性：Per-Protocol Setを対象に解析し、主要評価項目のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価について、36日目における各群の抗体陽転率の頻度集計を行い、点推定値及び両側95%信頼区間を算出した。また、36日目における各群の抗体価の測定値及び接種開始前からの増加倍率について、幾何平均値、幾何平均増加倍率、要約統計量及び両側95%信頼区間を算出した。副次評価項目についても同様に解析した。</p> <p>安全性：Safety Analysis Setを対象に次の解析を行った。局所性及び全身性特定副反応について、治験薬の各接種後の期間全体(接種日及び接種日後6日間)での発現頻度の集計を行った。治験薬の初回接種から50日目までに発現した全ての副反応はMedDRAの器官別大分類及び基本語で要約した。</p> <p>なお、免疫原性における主要評価項目及び副次評価項目と安全性における主要評価項目について、年齢(20~64歳、65歳以上)に基づくサブグループ解析を実施した。</p>

COVID-19：新型コロナウイルス感染症

特定副反応：一般的にワクチン接種に関連するとされる事象[注射部位(局所性)及び全身性]であり、本剤接種後7日以内(本剤接種日+6日間)に発現し、電子日誌により収集した事象

副反応：本剤接種と関連ありと判定された有害事象(本剤接種後一定期間中に発現し、臨床試験の通常のプロセスで収集した事象)

抗体陽転率：ベースライン時に陰性であった場合、抗体価が4倍以上、又はベースライン時に陽性であった場合、抗体価が2倍以上増加した被験者の割合と定義した。

Per-Protocol Set：Full Analysis Setのうち、免疫原性の評価に影響を与える重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、評価可能な免疫原性のデータがある被験者

Full Analysis Set：無作為化され、治験薬が接種された全ての被験者

Safety Analysis Set：治験薬が接種された被験者

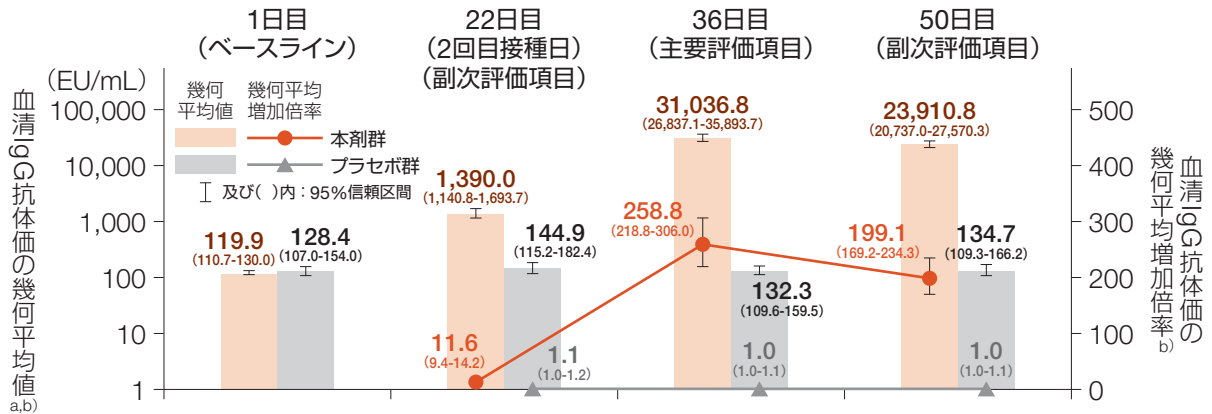
## ■ 被験者背景 (Safety Analysis Set)

項目/カテゴリ		本剤群 N=150	プラセボ群 N=50	全体 N=200
年齢	中央値(範囲)(歳)	53.5(20-77)	50.0(20-76)	53.0(20-77)
	20-64歳	100(66.7)	40(80.0)	140(70.0)
	65歳以上	50(33.3)	10(20.0)	60(30.0)
性別	男性	85(56.7)	29(58.0)	114(57.0)
	女性	65(43.3)	21(42.0)	86(43.0)
体重(kg)、中央値(範囲)		63.10(42.2-91.9)	59.25(46.0-89.9)	62.25(42.2-91.9)
身長(cm)、中央値(範囲)		163.85(144.1-189.6)	163.25(148.3-181.5)	163.60(144.1-189.6)
BMI(kg/m <sup>2</sup> )、中央値(範囲)		23.00(18.0-29.8)	22.45(17.8-29.4)	22.75(17.8-29.8)

例数(%)

## ■ SARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価：主要及び副次評価項目 (Per-Protocol Set)

本剤群の36日目のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価の幾何平均値は31,036.8EU/mL、幾何平均増加倍率は258.8倍、抗体陽転率は100%であった。プラセボ群における血清IgG抗体価の幾何平均値は132.3EU/mL、幾何平均増加倍率は1.0倍であり、抗体陽転率は0%であった。本剤の2回接種によりSARS-CoV-2 rS蛋白質に対するIgG抗体が誘導されることが示された。



血清IgG抗体価 <sup>a)</sup>	抗体陽転率：%(95%信頼区間) <sup>c)</sup>		
	22日目(副次評価項目)	36日目(主要評価項目)	50日目(副次評価項目)
本剤群 N=150	82.7 (75.6-88.4)	100.0 (97.6-100.0)	100.0 (97.6-100.0)
プラセボ群 N=49	6.1 (1.3-16.9)	0.0 (0.0-7.3)	2.0 (0.1-10.9)

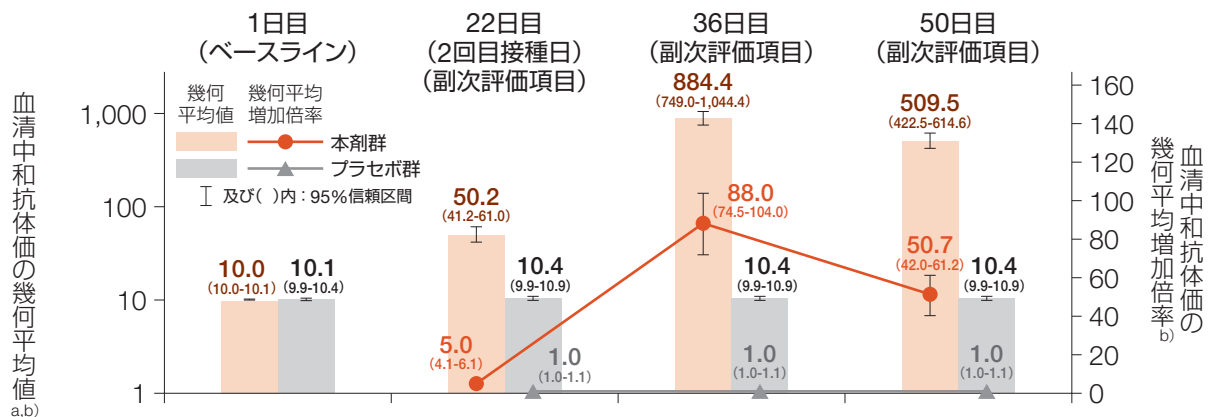
a) 本アッセイの定量下限値は200EU/mLであり、定量下限値を下回る測定値は100EU/mLと記録した。

b) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の95%信頼区間は、対数変換された抗体価の平均値に対する両側信頼区間の上限値及び下限値の逆対数変換として算出した。

c) 抗体陽転率の両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。

## ■ 野生型ウイルスに対する血清中和抗体価：副次評価項目 (Per-Protocol Set)

本剤群の36日目の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値は884.4、幾何平均増加倍率は88.0倍、抗体陽転率は99.3%であった。本剤群の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価は、血清IgG抗体価と同様に、ピークは36日目であった。一方、プラセボ群では血清中和抗体価の増加は認められなかった。本剤の2回接種により野生型ウイルスに対する中和抗体が誘導されることが示された。



血清中和抗体価 <sup>a)</sup>	抗体陽転率：%(95%信頼区間) <sup>c)</sup>		
	22日目(副次評価項目)	36日目(副次評価項目)	50日目(副次評価項目)
本剤群 N=150	67.3 (59.2-74.8)	99.3 (96.3-100.0)	98.0 (94.2-99.6)
プラセボ群 N=49	0.0 (0.0-7.3)	0.0 (0.0-7.3)	0.0 (0.0-7.3)

a) 本アッセイの定量下限値は20であり、定量下限値を下回る測定値は10と記録した。

b) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の95%信頼区間は、対数変換された抗体価の平均値に対する両側信頼区間の上限値及び下限値の逆対数変換として算出した。

c) 抗体陽転率の両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。

■ 年齢別のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価(36日目):  
主要評価項目のサブグループ解析(Per-Protocol Set)

非高齢者(20-64歳)と高齢者(65歳以上)別のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価は、以下のとおりであった。

【20-64歳】

血清IgG抗体価 <sup>a)</sup>		本剤群 N=100	プラセボ群 N=39
ベースライン時	幾何平均値(EU/mL) (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	111.0 (103.2-119.4)	128.7 (103.7-159.7)
36日目 (2回目接種14日後)	幾何平均値(EU/mL) (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	36,083.3 (30,815.6-42,251.4)	132.2 (106.4-164.3)
	幾何平均増加倍率 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	325.1 (275.4-383.8)	1.0 (1.0-1.1)
	抗体陽転率 (95%信頼区間) <sup>c)</sup>	100.0% (96.4-100.0)	0.0% (0.0-9.0)

- a) 本アッセイの定量下限値は200EU/mLであり、定量下限値を下回る測定値は100EU/mLと記録した。  
 b) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の95%信頼区間は、対数変換された抗体価の平均値に対する両側信頼区間の上限値及び下限値の逆対数変換として算出した。  
 c) 抗体陽転率の両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。

【65歳以上】

血清IgG抗体価 <sup>a)</sup>		本剤群 N=50	プラセボ群 N=10
ベースライン時	幾何平均値(EU/mL) (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	140.0 (115.9-169.2)	127.3 (88.4-183.3)
36日目 (2回目接種14日後)	幾何平均値(EU/mL) (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	22,962.5 (17,155.6-30,734.9)	132.4 (85.6-204.9)
	幾何平均増加倍率 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	164.0 (115.1-233.7)	1.0 (0.9-1.2)
	抗体陽転率 (95%信頼区間) <sup>c)</sup>	100.0% (92.9-100.0)	0.0% (0.0-30.8)

- a) 本アッセイの定量下限値は200EU/mLであり、定量下限値を下回る測定値は100EU/mLと記録した。  
 b) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の95%信頼区間は、対数変換された抗体価の平均値に対する両側信頼区間の上限値及び下限値の逆対数変換として算出した。  
 c) 抗体陽転率の両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。

臨床成績  
TAK-019-1501 試験

## ■ 年齢別の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価(36日目): 副次評価項目のサブグループ解析(Per-Protocol Set)

非高齢者(20-64歳)と高齢者(65歳以上)別の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価は、以下のとおりであった。

### 【20-64歳】

血清中和抗体価 <sup>a)</sup>		本剤群 N=100	プラセボ群 N=39
ベースライン時	幾何平均値 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	10.1 (9.9-10.2)	10.2 (9.8-10.6)
36日目 (2回目接種14日後)	幾何平均値 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	1,061.5 (899.4-1,252.8)	10.4 (9.9-10.9)
	幾何平均増加倍率 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	105.4 (89.2-124.6)	1.0 (1.0-1.1)
	抗体陽転率 (95%信頼区間) <sup>c)</sup>	100.0% (96.4-100.0)	0.0% (0.0-9.0)

a) 本アッセイの定量下限値は20であり、定量下限値を下回る測定値は10と記録した。

b) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の95%信頼区間は、対数変換された抗体価の平均値に対する両側信頼区間の上限値及び下限値の逆対数変換として算出した。

c) 抗体陽転率の両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。

### 【65歳以上】

血清中和抗体価 <sup>a)</sup>		本剤群 N=50	プラセボ群 N=10
ベースライン時	幾何平均値 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	10.0 (10.0-10.0)	10.0 (10.0-10.0)
36日目 (2回目接種14日後)	幾何平均値 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	613.9 (427.8-881.1)	10.7 (9.2-12.5)
	幾何平均増加倍率 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	61.4 (42.8-88.1)	1.1 (0.9-1.3)
	抗体陽転率 (95%信頼区間) <sup>c)</sup>	98.0% (89.4-99.9)	0.0% (0.0-30.8)

a) 本アッセイの定量下限値は20であり、定量下限値を下回る測定値は10と記録した。

b) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の95%信頼区間は、対数変換された抗体価の平均値に対する両側信頼区間の上限値及び下限値の逆対数変換として算出した。

c) 抗体陽転率の両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。



■ 安全性

1) 各接種後7日以内に発現した局所性特定副反応：主要評価項目 (Safety Analysis Set)

各接種後7日以内に発現した注射部位(局所性)特定副反応は、本剤群では150例中110例(73.3%)、プラセボ群では50例中4例(8.0%)に認められた。

本剤群における各接種後の発現頻度(例数)は、1回目接種後50.7%(76例)、2回目接種後68.7%(103例)で、全体の発現頻度の上位3つは圧痛66.7%(100例)、疼痛58.7%(88例)、腫脹18.0%(27例)であった。プラセボ群における各接種後の発現頻度(例数)は、1回目接種後6.0%(3例)、2回目接種後4.1%(2例)で、全体の発現頻度の疼痛及び圧痛でそれぞれ6.0%(3例)であった。

		1回目接種後		2回目接種後		全体	
		本剤群 N=150	プラセボ群 N=50	本剤群 N=150	プラセボ群 N=49	本剤群 N=150	プラセボ群 N=50
全ての局所性 特定副反応	全Grade	76(50.7)	3(6.0)	103(68.7)	2(4.1)	110(73.3)	4(8.0)
	Grade1	57(38.0)	3(6.0)	52(34.7)	2(4.1)	55(36.7)	4(8.0)
	Grade2	19(12.7)	0	36(24.0)	0	40(26.7)	0
	Grade3	0	0	15(10.0)	0	15(10.0)	0
疼痛	全Grade	44(29.3)	2(4.0)	75(50.0)	1(2.0)	88(58.7)	3(6.0)
	Grade1	43(28.7)	2(4.0)	65(43.3)	1(2.0)	78(52.0)	3(6.0)
	Grade2	1 (0.7)	0	8 (5.3)	0	8 (5.3)	0
	Grade3	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
圧痛	全Grade	65(43.3)	2(4.0)	94(62.7)	2(4.1)	100(66.7)	3(6.0)
	Grade1	48(32.0)	2(4.0)	56(37.3)	2(4.1)	58(38.7)	3(6.0)
	Grade2	17(11.3)	0	29(19.3)	0	33(22.0)	0
	Grade3	0	0	9 (6.0)	0	9 (6.0)	0
紅斑/発赤	全Grade	4 (2.7)	0	23(15.3)	0	26(17.3)	0
	Grade1	3 (2.0)	0	7 (4.7)	0	9 (6.0)	0
	Grade2	1 (0.7)	0	13 (8.7)	0	14 (9.3)	0
	Grade3 <sup>a)</sup>	0	0	3 (2.0)	0	3 (2.0)	0
硬結	全Grade	5 (3.3)	0	17(11.3)	0	20(13.3)	0
	Grade1	4 (2.7)	0	7 (4.7)	0	10 (6.7)	0
	Grade2	1 (0.7)	0	9 (6.0)	0	9 (6.0)	0
	Grade3 <sup>a)</sup>	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
腫脹	全Grade	4 (2.7)	0	26(17.3)	0	27(18.0)	0
	Grade1	3 (2.0)	0	13 (8.7)	0	14 (9.3)	0
	Grade2	1 (0.7)	0	12 (8.0)	0	12 (8.0)	0
	Grade3 <sup>a)</sup>	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0

例数(%)

Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす

a) Grade3：最大直径が10cmを超える場合

※Grade4の事象は1回目、2回目接種後ともに報告されなかった。

臨床成績  
TAK-019-1501 試験

## 2)各接種後7日以内に発現した全身性特定副反応：主要評価項目(Safety Analysis Set)

各接種後7日以内に発現した全身性特定副反応は、本剤群では150例中86例(57.3%)、プラセボ群では50例中11例(22.0%)に認められた。

本剤群における各接種後の発現頻度(例数)は、1回目接種後29.3%(44例)、2回目接種後50.0%(75例)で、全体の発現頻度の上位3つは筋肉痛37.3%(56例)、倦怠感33.3%(50例)、頭痛27.3%(41例)であった。プラセボ群における各接種後の発現頻度(例数)は、1回目接種後12.0%(6例)、2回目接種後12.2%(6例)で、全体の発現頻度の上位3つは疲労14.0%(7例)、倦怠感10.0%(5例)、筋肉痛8.0%(4例)であった。

		1回目接種後		2回目接種後		全体	
		本剤群 N=150	プラセボ群 N=50	本剤群 N=150	プラセボ群 N=49	本剤群 N=150	プラセボ群 N=50
全ての全身性 特定副反応	全Grade	44(29.3)	6(12.0)	75(50.0)	6(12.2)	86(57.3)	11(22.0)
	Grade1	35(23.3)	5(10.0)	40(26.7)	4(8.2)	49(32.7)	8(16.0)
	Grade2	8(5.3)	1(2.0)	27(18.0)	2(4.1)	29(19.3)	3(6.0)
	Grade3	1(0.7)	0	7(4.7)	0	7(4.7)	0
	Grade4	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0
発熱	全Grade	0	0	9(6.0)	0	9(6.0)	0
	Grade1	0	0	7(4.7)	0	7(4.7)	0
	Grade2	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0
	Grade3 <sup>a)</sup>	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0
	Grade4 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0
疲労	全Grade	13(8.7)	3(6.0)	31(20.7)	4(8.2)	39(26.0)	7(14.0)
	Grade1	11(7.3)	3(6.0)	17(11.3)	3(6.1)	24(16.0)	6(12.0)
	Grade2	1(0.7)	0	8(5.3)	1(2.0)	9(6.0)	1(2.0)
	Grade3	1(0.7)	0	5(3.3)	0	5(3.3)	0
	Grade4	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0
倦怠感	全Grade	15(10.0)	2(4.0)	44(29.3)	3(6.1)	50(33.3)	5(10.0)
	Grade1	13(8.7)	1(2.0)	21(14.0)	3(6.1)	26(17.3)	4(8.0)
	Grade2	1(0.7)	1(2.0)	17(11.3)	0	18(12.0)	1(2.0)
	Grade3	1(0.7)	0	5(3.3)	0	5(3.3)	0
	Grade4	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0
筋肉痛	全Grade	26(17.3)	2(4.0)	49(32.7)	2(4.1)	56(37.3)	4(8.0)
	Grade1	20(13.3)	2(4.0)	32(21.3)	1(2.0)	37(24.7)	3(6.0)
	Grade2	6(4.0)	0	15(10.0)	1(2.0)	17(11.3)	1(2.0)
	Grade3	0	0	2(1.3)	0	2(1.3)	0
	Grade4	0	0	0	0	0	0
関節痛	全Grade	7(4.7)	0	20(13.3)	0	24(16.0)	0
	Grade1	5(3.3)	0	9(6.0)	0	12(8.0)	0
	Grade2	2(1.3)	0	9(6.0)	0	10(6.7)	0
	Grade3	0	0	2(1.3)	0	2(1.3)	0
	Grade4	0	0	0	0	0	0
悪心/嘔吐	全Grade	1(0.7)	0	8(5.3)	0	9(6.0)	0
	Grade1	1(0.7)	0	4(2.7)	0	5(3.3)	0
	Grade2	0	0	4(2.7)	0	4(2.7)	0
	Grade3	0	0	0	0	0	0
	Grade4	0	0	0	0	0	0
頭痛	全Grade	16(10.7)	1(2.0)	32(21.3)	1(2.0)	41(27.3)	2(4.0)
	Grade1	14(9.3)	1(2.0)	20(13.3)	1(2.0)	28(18.7)	2(4.0)
	Grade2	2(1.3)	0	8(5.3)	0	9(6.0)	0
	Grade3	0	0	3(2.0)	0	3(2.0)	0
	Grade4	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0

例数(%)

Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす  
a) Grade3：39.0-40.0℃、Grade4：40.0℃を超える場合

3) 年齢別の各接種後7日以内に発現した局所性特定副反応：主要評価項目のサブグループ解析 (Safety Analysis Set)

各接種後7日以内に発現した局所性特定副反応を年齢別に見たところ、全体の本剤群における全ての局所性特定副反応は非高齢者(20-64歳)で81.0%、高齢者(65歳以上)で58.0%であった。

	1回目接種後				2回目接種後				全体			
	本剤群		プラセボ群		本剤群		プラセボ群		本剤群		プラセボ群	
	20-64歳 N=100	65歳以上 N=50	20-64歳 N=40	65歳以上 N=10	20-64歳 N=100	65歳以上 N=50	20-64歳 N=39	65歳以上 N=10	20-64歳 N=100	65歳以上 N=50	20-64歳 N=40	65歳以上 N=10
全ての局所性特定副反応	61 (61.0)	15 (30.0)	2 (5.0)	1 (10.0)	76 (76.0)	27 (54.0)	2 (5.1)	0	81 (81.0)	29 (58.0)	3 (7.5)	1 (10.0)
疼痛	36 (36.0)	8 (16.0)	1 (2.5)	1 (10.0)	53 (53.0)	22 (44.0)	1 (2.6)	0	64 (64.0)	24 (48.0)	2 (5.0)	1 (10.0)
圧痛	52 (52.0)	13 (26.0)	1 (2.5)	1 (10.0)	68 (68.0)	26 (52.0)	2 (5.1)	0	73 (73.0)	27 (54.0)	2 (5.0)	1 (10.0)
紅斑/発赤	4 (4.0)	0	0	0	16 (16.0)	7 (14.0)	0	0	19 (19.0)	7 (14.0)	0	0
硬結	3 (3.0)	2 (4.0)	0	0	9 (9.0)	8 (16.0)	0	0	12 (12.0)	8 (16.0)	0	0
腫脹	4 (4.0)	0	0	0	20 (20.0)	6 (12.0)	0	0	21 (21.0)	6 (12.0)	0	0

例数(%)

4) 年齢別の各接種後7日以内に発現した全身性特定副反応：主要評価項目のサブグループ解析 (Safety Analysis Set)

各接種後7日以内に発現した全身性特定副反応を年齢別に見たところ、全体の本剤群における全ての全身性特定副反応は非高齢者(20-64歳)で62.0%、高齢者(65歳以上)で48.0%であった。

	1回目接種後				2回目接種後				全体			
	本剤群		プラセボ群		本剤群		プラセボ群		本剤群		プラセボ群	
	20-64歳 N=100	65歳以上 N=50	20-64歳 N=40	65歳以上 N=10	20-64歳 N=100	65歳以上 N=50	20-64歳 N=39	65歳以上 N=10	20-64歳 N=100	65歳以上 N=50	20-64歳 N=40	65歳以上 N=10
全ての全身性特定副反応	31 (31.0)	13 (26.0)	5 (12.5)	1 (10.0)	56 (56.0)	19 (38.0)	6 (15.4)	0	62 (62.0)	24 (48.0)	10 (25.0)	1 (10.0)
発熱	0	0	0	0	7 (7.0)	2 (4.0)	0	0	7 (7.0)	2 (4.0)	0	0
疲労	11 (11.0)	2 (4.0)	2 (5.0)	1 (10.0)	29 (29.0)	2 (4.0)	4 (10.3)	0	35 (35.0)	4 (8.0)	6 (15.0)	1 (10.0)
倦怠感	11 (11.0)	4 (8.0)	2 (5.0)	0	37 (37.0)	7 (14.0)	3 (7.7)	0	42 (42.0)	8 (16.0)	5 (12.5)	0
筋肉痛	21 (21.0)	5 (10.0)	1 (2.5)	1 (10.0)	35 (35.0)	14 (28.0)	2 (5.1)	0	40 (40.0)	16 (32.0)	3 (7.5)	1 (10.0)
関節痛	5 (5.0)	2 (4.0)	0	0	17 (17.0)	3 (6.0)	0	0	21 (21.0)	3 (6.0)	0	0
悪心/嘔吐	0	1 (2.0)	0	0	7 (7.0)	1 (2.0)	0	0	7 (7.0)	2 (4.0)	0	0
頭痛	10 (10.0)	6 (12.0)	1 (2.5)	0	29 (29.0)	3 (6.0)	1 (2.6)	0	33 (33.0)	8 (16.0)	2 (5.0)	0

例数(%)

臨床成績  
TAK-019-1501 試験

## 5) 初回接種から50日目までに発現した全ての副反応：主要評価項目 (Safety Analysis Set)

器官別大分類/基本語	1回目接種後		2回目接種後		全体	
	本剤群 N=150	プラセボ群 N=50	本剤群 N=150	プラセボ群 N=49	本剤群 N=150	プラセボ群 N=50
全ての副反応	7(4.7)	2(4.0)	34(22.7)	1(2.0)	39(26.0)	3(6.0)
耳および迷路障害	1(0.7)	1(2.0)	0	0	1(0.7)	1(2.0)
耳鳴	1(0.7)	1(2.0)	0	0	1(0.7)	1(2.0)
胃腸障害	1(0.7)	0	2(1.3)	0	3(2.0)	0
下痢	1(0.7)	0	1(0.7)	0	2(1.3)	0
口内炎	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	5(3.3)	0	31(20.7)	0	34(22.7)	0
注射部位そう痒感	4(2.7)	0	24(16.0)	0	26(17.3)	0
悪寒	0	0	5(3.3)	0	5(3.3)	0
注射部位熱感	1(0.7)	0	3(2.0)	0	4(2.7)	0
注射部位腫脹	2(1.3)	0	0	0	2(1.3)	0
熱感	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0
注射部位紅斑	1(0.7)	0	0	0	1(0.7)	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1(2.0)	0	1(2.0)
上気道感染	0	0	0	1(2.0)	0	1(2.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0
筋骨格硬直	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0
頸部痛	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(2.0)	0	0	0	1(2.0)
口腔咽頭痛	0	1(2.0)	0	0	0	1(2.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0
蕁麻疹	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0

例数(%)

器官別大分類/基本語：MedDRA, Version 24.0

## 6) 試験期間を通しての副反応：副次評価項目 (Safety Analysis Set)

### ・死亡に至った副反応

両群ともに、50日目まで及び50日目以降データカットオフまでの死亡は認められなかった。

### ・その他の重篤な副反応

両群ともに、50日目まで及び50日目以降データカットオフまでのその他の重篤な副反応は認められなかった。

### ・2回目接種の中止/試験参加の中止に至った副反応

2回目接種の中止に至った副反応は、プラセボ群の耳鳴(1例)であった。

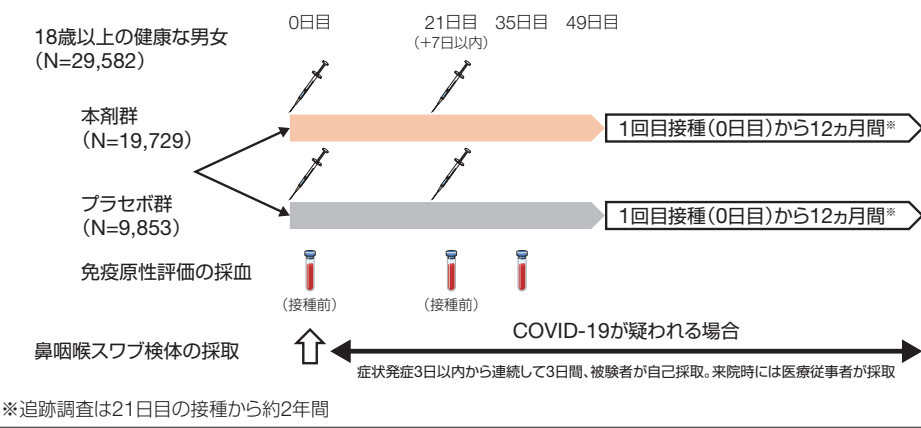
両群ともに、試験参加の中止に至った副反応は認められなかった。

## 2 海外第Ⅲ相検証試験(2019nCoV-301 試験: 初回免疫)(海外データ)<sup>2)</sup>

2)ヌバキソビッド筋注の18歳以上の成人被験者を対象とした海外第Ⅲ相試験(2019nCoV-301試験)成績(社内資料、承認審査時評価資料)

本試験は現在、21日目の接種から約2年間の追跡調査のため、継続して実施中である。本資料では、有効性の最終解析(COVID-19確定例が77例集積した時点、2021年6月1日抽出データ)の結果及び安全性の結果は、各被験者について2021年5月31日(データカットオフ)又はBlinded Crossover期の1回目接種のいずれか早い日までのデータを含む、中間レポート時点の解析結果を記載した。

### ■ 試験概要

目的	ヌバキソビッド筋注の有効性、安全性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験
対象	米国又はメキシコにおけるSARS-CoV-2ワクチン未接種の18歳以上の男女(女性の場合は妊娠していない者)で、健康な者及び安定した疾患を有する者29,582例 ※最低25%が65歳以上となるように登録
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>COVID-19の既往歴を有する者</li> <li>自己免疫疾患又は免疫不全のため免疫調整剤による治療を行っている者</li> <li>継続的に免疫抑制剤及び免疫調整剤の投与を受けている者</li> <li>進行性の悪性腫瘍に対する化学療法により免疫不全である者</li> </ul>
試験方法	<p>対象を本剤群又はプラセボ群に2:1で無作為に割り付け、0及び21日目(+7日以内)に本剤(SARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-Mアジュバント 50µg)又はプラセボ(生理食塩水)を筋肉内接種した(接種量:約0.5mL)。</p> <p>0日目に鼻咽喉スワブ検体を採取しPCR検査で評価した。被験者は毎日、その日の体温及びCOVID-19に関連した症状の有無を電子日誌に記録した。</p> <p>各接種後最低30分間は接種直後の反応を観察し、以降7日以内の特定副反応を被験者が電子日誌に記録した。副反応は、1回目接種から49日間(1回目接種から21日間及び2回目接種から28日間)収集し、重篤な副反応及び特に注目すべき副反応は同意取得から観察期間満了時まで収集した。</p>  <p>※追跡調査は21日目の接種から約2年間</p>
主要評価項目	COVID-19の発症(ワクチンの有効性)(検証項目)、年齢・性別・人種・民族・国・基礎疾患の有無・高リスクの有無別のCOVID-19の発症(ワクチンの有効性)(サブグループ解析)
重要な副次評価項目	SARS-CoV-2変異株によるCOVID-19の発症(ワクチンの有効性)
その他の副次評価項目	各接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応及び年齢別の各接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応(サブグループ解析)、1回目接種49日後までに発現した主な副反応、試験期間を通しての副反応(死亡に至った副反応、その他の重篤な副反応、2回目接種の中止に至った副反応及び試験参加の中止に至った副反応)
探索的評価項目	懸念される変異株[VOC]/注目すべき変異株[VOI]に該当するSARS-CoV-2株によるCOVID-19の発症(ワクチンの有効性)

評価方法	2日間以上連続して発熱又はその他の同一の症状が報告された場合、COVID-19検査来院を設定し、発症3日以内から連続して3日間、鼻咽喉スワブ検体を被験者が自己採取した。来院時には医療従事者による鼻咽喉スワブ検体の採取及び採血を行った。COVID-19の患者報告アウトカムは、FLU-PROを使用してCOVID-19の症状が認められてから10日間又は症状消失の2日後まで記録した。
解析計画	<p>COVID-19確定例が77例集積した時点で有効性の最終解析を実施した。主要評価項目の解析にはPer-Protocol Efficacy Analysis Set、副次的な解析にはFull Analysis Setを用いた。Per-Protocol Efficacy Analysis Setではベースライン時のSARS-CoV-2陽性例は除外した。</p> <p>ワクチンの有効性(VE) (%)は、「<math>(1-RR) \times 100</math>」と定義した。</p> <p>主要評価項目は有意水準0.025の片側仮説検定(帰無仮説<math>H_0</math>: <math>VE \leq 30\%</math>)を行い、両側95%信頼区間の下限值が30%を上回る場合に、本剤の有効性が統計的に有意であるとした。さらに、VEの点推定値が50%以上であった場合に本試験の成功とみなした。主要評価項目が達成された場合に、副次評価項目を解析し、重要な副次評価項目は<math>\alpha</math>を片側0.025、その他の副次評価項目は<math>\alpha</math>を両側0.05とした。主要評価項目の達成後、重要な被験者背景[年齢(18~64歳、65歳以上)・性別・人種・民族・国・基礎疾患の有無・高リスクの有無]に基づくサブグループ解析を実施した。サブグループ解析では有意水準0.025の片側仮説検定(帰無仮説<math>H_0</math>: <math>VE \leq 0\%</math>を棄却)を行った。</p> <p>安全性の解析にはSafety Analysis Setを用いた。特定副反応は接種群ごと、重症度ごと及び年齢別(18~64歳、65歳以上)に、副反応は接種群ごとに要約した。</p>

COVID-19: 新型コロナウイルス感染症

SARS-CoV-2変異株: 懸念される変異株[VOC]/注目すべき変異株[VOI]に該当しないSARS-CoV-2株

特定副反応: 一般的にワクチン接種に関連するとされる事象[注射部位(局所性)及び全身性]であり、本剤接種後7日以内(本剤接種日+6日間)に発現し、電子日誌により収集した事象

副反応: 本剤接種と関連ありと判定された有害事象(本剤接種後一定期間中に発現し、臨床試験の通常のプロセスで収集した事象)

FLU-PRO: インフルエンザ及びインフルエンザ様疾患の症状の重症度を定量化するための、自己管理型の患者報告アウトカム指標

Per-Protocol Efficacy Analysis Set: 割り付けられた群の2回の治験薬の接種を受け、かつ主要評価項目の評価に影響するような、最初のCOVID-19の発症以前の重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者

Full Analysis Set: 無作為化され、少なくとも1回の治験薬の接種を受けた全ての被験者

RR: relative risk

Safety Analysis Set: 1回以上の治験薬の接種を受けた全ての被験者

(参考)COVID-19の重症度の定義

COVID-19重症度	評価項目の定義
軽症	以下のいずれか1つ以上の症状に該当する： <ul style="list-style-type: none"> <li>●発熱(解熱剤の使用の有無を問わず、主観的又は客観的な測定によるものと定義)</li> <li>●新たに発現した咳嗽</li> <li>●その他の2つ以上のCOVID-19症状<sup>a)</sup></li> </ul> 及び：中等症又は重症の基準を満たさない
中等症	以下のいずれか1つ以上の症状に該当する： <ul style="list-style-type: none"> <li>●3日以上の高熱(38.4℃以上)(解熱剤の使用の有無は問わず、連続した日でなくてもよい)</li> <li>●いずれかの重大なLRTI(下気道感染症)の所見：               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ベースラインよりも大きな労作を伴う又は伴わない息切れ(若しくは息苦しさや呼吸困難)</li> <li>- 頻呼吸：安静時24~29回/分</li> <li>- SpO<sub>2</sub>(酸素飽和度)：室内気で94~95%</li> <li>- 肺炎又はLRTIに一致する胸部X線又は胸部CT(コンピュータ断層撮影)の異常</li> </ul> </li> <li>●肺聴診時の副雑音(例：断続性ラ音/ラ音、喘鳴、低音性連続性ラ音、胸膜摩擦音、上気道性喘鳴)</li> </ul>
重症	以下のいずれか1つ以上の症状に該当する： <ul style="list-style-type: none"> <li>●頻呼吸：安静時30回/分以上</li> <li>●安静時心拍数が125回/分以上</li> <li>●SpO<sub>2</sub>：室内気で93%以下又はPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>(肺泡気酸素分圧/吸入気酸素濃度)が300mmHg未滿</li> <li>●高流量酸素療法又はNIV/NIPPV(非侵襲的換気/非侵襲的陽圧換気) [例：CPAP(経鼻的持続陽圧呼吸療法)又はBiPAP(ハイレベル気道陽圧)]</li> <li>●機械的換気又はECMO(体外式膜型人工肺)</li> <li>●以下のいずれかを含む、1つ以上の主要臓器機能障害又は不全(診断検査/臨床症候群/介入によるものと定義)：               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ARDS(急性呼吸窮迫症候群)</li> <li>- 急性腎不全</li> <li>- 急性肝不全</li> <li>- 急性右又は左心不全</li> <li>- 敗血症性又は心原性ショック(収縮期血圧 90mmHg未滿又は拡張期血圧 60mmHg未滿と定義されるショックを伴う)</li> <li>- 急性脳卒中(虚血性又は出血性)</li> <li>- 急性血栓性事象：AMI(急性心筋梗塞)、DVT(深部静脈血栓症)、PE(肺塞栓症)</li> <li>- 昇圧剤、全身性コルチコステロイド剤、又は血液透析を必要とする者</li> </ul> </li> <li>●ICU(集中治療室)への入院</li> <li>●死亡</li> </ul>

a) 発熱(他の症状がない場合、体温38℃超)又は悪寒、ベースラインと比較した咳嗽の新たな発症又は悪化、ベースラインからの息切れ又は呼吸困難の新たな発症又は悪化、新たな疲労の発症、新たな全身性の筋肉痛又は体の痛みの発症、新たな頭痛の発症、新たな味覚又は嗅覚障害の発症、急性の咽頭痛の発症、急性の鼻閉又は鼻汁の発症、新たな悪心又は嘔吐の発症、新たな下痢の発症

臨床成績  
2019nCoV-301試験

## ■ 被験者背景 (Safety Analysis Set)

項目/カテゴリ		本剤群 N=19,729	プラセボ群 N=9,853	全体 N=29,582
年齢	中央値(範囲)(歳)	47.0(18-95)	47.0(18-90)	47.0(18-95)
	18-64歳	17,251(87.4)	8,616(87.4)	25,867(87.4)
	65歳以上	2,478(12.6)	1,237(12.6)	3,715(12.6)
性別	男性	10,409(52.8)	5,038(51.1)	15,447(52.2)
	女性	9,320(47.2)	4,815(48.9)	14,135(47.8)
人種	白人	14,789(75.0)	7,384(74.9)	22,173(75.0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	2,320(11.8)	1,167(11.8)	3,487(11.8)
	アメリカ先住民又は アラスカ先住民 <sup>a)</sup>	1,309(6.6)	662(6.7)	1,971(6.7)
	アジア人	811(4.1)	416(4.2)	1,227(4.1)
	Multiple	324(1.6)	158(1.6)	482(1.6)
	ハワイ先住民又は 他の太平洋諸島民	56(0.3)	12(0.1)	68(0.2)
	報告なし	120(0.6)	54(0.5)	174(0.6)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	4,333(22.0)	2,154(21.9)	6,487(21.9)
	上記以外	15,339(77.7)	7,676(77.9)	23,015(77.8)
	報告なし	32(0.2)	19(0.2)	51(0.2)
	不明	25(0.1)	4(<0.1)	29(0.1)
BMI	中央値(範囲)(kg/m <sup>2</sup> )	27.9(15-77)	28.0(11-72)	27.9(11-77)
	低体重 <18.0kg/m <sup>2</sup>	142(0.7)	60(0.6)	202(0.7)
	正常 18.0-24.9kg/m <sup>2</sup>	5,676(28.8)	2,804(28.5)	8,480(28.7)
	過体重 25.0-29.9kg/m <sup>2</sup>	6,475(32.8)	3,243(32.9)	9,718(32.9)
	肥満 ≥30.0kg/m <sup>2</sup>	7,339(37.2)	3,708(37.6)	11,047(37.3)
国	米国	18,553(94.0)	9,265(94.0)	27,818(94.0)
	メキシコ	1,176(6.0)	588(6.0)	1,764(6.0)
リスク	高リスク <sup>b)</sup>	18,805(95.3)	9,387(95.3)	28,192(95.3)
	該当なし	924(4.7)	466(4.7)	1,390(4.7)
基礎疾患	肥満 BMI≥30.0kg/m <sup>2</sup>	7,339(37.2)	3,708(37.6)	11,047(37.3)
	慢性肺疾患	2,745(13.9)	1,434(14.6)	4,179(14.1)
	2型糖尿病	1,517(7.7)	813(8.3)	2,330(7.9)
	心血管疾患	222(1.1)	121(1.2)	343(1.2)
	慢性腎臓病	132(0.7)	58(0.6)	190(0.6)
血清学的検査	血清学的陰性及びPCR陰性	18,489	9,178	27,667
	血清学的陽性又はPCR陽性 <sup>*</sup>	1,240	675	1,915

例数(%)

a) アメリカ先住民の約60%はメキシコで登録された。

b) 高リスク: ①基礎疾患の有無にかかわらず65歳以上、SARS-CoV-2に頻繁にさらされる環境や密集した環境で居住又は就労している者  
②基礎疾患のある65歳未満、SARS-CoV-2に頻繁にさらされる環境や密集した環境で居住又は就労している者

※「血清学的陽性又はPCR陽性」については有効性評価からは除外し、安全性評価には含めている。



■ COVID-19の発症\* (ワクチンの有効性) (検証項目): 主要評価項目  
(Per-Protocol Efficacy Analysis Set)

主要評価項目であるCOVID-19の発症は、本剤群の0.1% (14/17,312例)、プラセボ群の0.8% (63/8,140例)に認められた。ワクチンの有効性は90.40% (95%信頼区間: 82.88-94.62)であり、信頼区間の下限値が30%を上回り、本剤の有効性が統計的に有意であることが検証された。

本剤群の14例はいずれも軽症であり、プラセボ群の63例は49例 (0.6%) が軽症、10例 (0.1%) が中等症、4例 (0.1%未満) が重症であった。

	本剤群 N=17,312	プラセボ群 N=8,140
COVID-19を発症した*患者数 (率)	14(0.1%)	63(0.8%)
軽症	14(0.1%)	49(0.6%)
中等症	0	10(0.1%)
重症	0	4(<0.1%)
追跡調査期間 <sup>a)</sup> 、中央値	64.0日	58.0日
ワクチンの有効性(%) (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	90.40(82.88-94.62)	
p値 <sup>c)</sup>	<0.001	

- a) 観察開始日(2回目接種後7日目)から観察終了日(COVID-19の発症/打ち切り)までの差+1日
- b) 対数リンク関数を用いた修正ポアソン回帰、治療群及び年齢層を固定効果、ロバスト誤差分散により算出した。
- c) 有意水準0.025の片側仮説検定に対応 (p<0.025で帰無仮説H<sub>0</sub>: VE≤30%を棄却)

臨床成績  
2019nCoV-301試験

\*COVID-19の発症: 2回目接種後7日以降における、RT-PCR検査陽性かつ症候性(軽症、中等症及び重症)COVID-19の最初の発症

■ 年齢・性別・人種・民族・国・基礎疾患の有無・高リスクの有無別のCOVID-19の発症※  
 (ワクチンの有効性): 主要評価項目のサブグループ解析  
 (Per-Protocol Efficacy Analysis Set)

年齢・性別・人種・民族・国・基礎疾患の有無・高リスクの有無別のCOVID-19の発症は、以下のとおりであった。

なお、65歳以上、高リスクでない被験者、メキシコの被験者について十分なイベント数が集積されず(2例以下)、統計的に意味のある解析ができなかった。

項目/カテゴリ		本剤群 発症例数/N(%)	プラセボ群 発症例数/N(%)	ワクチンの有効性(%) (95%信頼区間)	p値 <sup>a)</sup>
全体		14/17,312(0.1)	63/8,140(0.8)	90.40(82.88-94.62) <sup>b)</sup>	<0.001
年齢	18-64歳	12/15,264(0.1)	61/7,194(0.8)	91.50(84.21-95.42) <sup>b)</sup>	<0.001
	65歳以上	2/2,048(0.1)	2/946(0.2)	57.46(-486.91-96.92) <sup>c)</sup>	0.381
性別	男性	5/9,050(0.1)	23/4,131(0.6)	90.89(76.03-96.54) <sup>b)</sup>	<0.001
	女性	9/8,262(0.1)	40/4,009(1.0)	89.99(79.36-95.14) <sup>b)</sup>	<0.001
人種	白人	12/13,140(0.1)	48/6,184(0.8)	89.37(79.99-94.35) <sup>b)</sup>	<0.001
	上記以外	2/4,068(<0.1)	14/1,911(0.7)	93.57(71.68-98.54) <sup>b)</sup>	<0.001
民族	ヒスパニック系 又はラテン系	8/3,733(0.2)	11/1,751(0.6)	67.28(18.65-86.84) <sup>b)</sup>	0.008
	上記以外	6/13,538(<0.1)	52/6,379(0.8)	95.08(88.54-97.89) <sup>b)</sup>	<0.001
国	米国	14/16,294(0.1)	62/7,638(0.8)	90.36(82.78-94.60) <sup>b)</sup>	<0.001
	メキシコ	0/1,018(0.0)	1/502(0.2)	100.00(-1,791.89-100.00) <sup>c)</sup>	0.166
基礎疾患 <sup>d)</sup>	あり	7/8,109(0.1)	34/3,910(0.9)	90.76(79.16-95.90) <sup>b)</sup>	<0.001
	なし	7/9,203(0.1)	29/4,230(0.7)	89.94(77.05-95.59) <sup>b)</sup>	<0.001
高リスク <sup>e)</sup>	該当あり	13/16,493(0.1)	62/7,737(0.8)	90.96(83.57-95.03) <sup>b)</sup>	<0.001
	該当なし	1/819(0.1)	1/403(0.2)	55.08(-3,426.09-99.43) <sup>c)</sup>	0.443

a) 有意水準0.025の片側仮説検定に対応(p<0.025で帰無仮説H<sub>0</sub>: VE≤0%を棄却)

b) 対数リンク関数を用いた修正ポアソン回帰を用いた発症率の対数線形モデル、治療群及び層(年齢群及び併合された地域)を固定効果、ロバスト誤差分散に基づき、各サブグループに当てはめ算出した。

c) いずれかの群の発症例数が0又は両群の発症例数が5未満であった場合、総症例数を条件とした正確法による罹患率を1から減算し、VE及び95%信頼区間を推定した。

d) 基礎疾患: 肥満(BMI≥30kg/m<sup>2</sup>)、慢性腎臓病、慢性肺疾患、心血管疾患、2型糖尿病

e) 高リスク: ①基礎疾患の有無にかかわらず65歳以上、SARS-CoV-2に頻繁にさらされる環境や密集した環境で居住又は就労している者

②基礎疾患のある65歳未満、SARS-CoV-2に頻繁にさらされる環境や密集した環境で居住又は就労している者

■ SARS-CoV-2変異株<sup>※1</sup>によるCOVID-19の発症<sup>※2</sup>(ワクチンの有効性): 重要な副次評価項目 (Per-Protocol Efficacy Analysis Set)

主要評価項目のCOVID-19の発症77例のうち、54例でSARS-CoV-2のシーケンシング<sup>※3</sup>結果が得られ、うち10例が従来型に類似したウイルス株(SARS-CoV-2変異株)によるものであった。10例は全てプラセボ群の被験者であり、SARS-CoV-2変異株に対するワクチンの有効性は100.00%(95%信頼区間:80.75-100.00)であった。

	本剤群 N=17,312	プラセボ群 N=8,140
COVID-19を発症した <sup>※2</sup> 患者数(率)	0(0.0%)	10(0.1%)
軽症	0	7(0.1%)
中等症	0	2(<0.1%)
重症	0	1(<0.1%)
追跡調査期間 <sup>a)</sup>	64.0日	58.0日
ワクチンの有効性(%) (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	100.00(80.75-100.00)	
p値 <sup>c)</sup>	<0.001	

- a) 観察開始日(2回目接種後7日目)から観察終了日(COVID-19の発症/打ち切り)までの差+1日
- b) いずれかの群の発症例数が0又は両群の発症例数が5未満であった場合、総症例数を条件とした正確法による罹患率を1から減算し、VE及び95%信頼区間を推定した。
- c) 有意水準0.025の片側仮説検定に対応(p<0.025で帰無仮説H<sub>0</sub>: VE≦30%を棄却)

■ 懸念される変異株[VOC]/注目すべき変異株[VOI]に該当するSARS-CoV-2株によるCOVID-19の発症<sup>※2</sup>(ワクチンの有効性): 探索的評価項目 (Per-Protocol Efficacy Analysis Set)

探索的評価項目として、VOC/VOIに該当するSARS-CoV-2株に対する有効性を評価した。VOC/VOIに該当するSARS-CoV-2株によるCOVID-19の発症は本剤群の6例、プラセボ群の38例に認められ、VOC/VOIに該当するSARS-CoV-2株に対するワクチンの有効性は93.18%(95%信頼区間:83.87-97.12)であった。なお、COVID-19の重症度は本剤群の6例では全て軽症であり、プラセボ群の38例では29例が軽症、7例が中等症、2例が重症であった。

※1 SARS-CoV-2変異株: 懸念される変異株[VOC]/注目すべき変異株[VOI]に該当しないSARS-CoV-2株  
 ※2 COVID-19の発症: 2回目接種後7日目以降における、RT-PCR検査陽性かつ症候性(軽症、中等症及び重症)COVID-19の最初の発症  
 ※3 DNA又はRNAの正確な塩基配列を決定すること

## ■ 安全性

### 1) 年齢別の各接種後7日以内に発現した局所性特定副反応：その他の副次評価項目のサブグループ解析(Safety Analysis Set)

		18-64歳		65歳以上		全体	
		本剤群 1回目 N=17,251 2回目 N=16,792	プラセボ群 1回目 N=8,616 2回目 N=8,313	本剤群 1回目 N=2,478 2回目 N=2,312	プラセボ群 1回目 N=1,237 2回目 N=1,109	本剤群 1回目 N=19,729 2回目 N=19,104	プラセボ群 1回目 N=9,853 2回目 N=9,422
各接種後1日以上記録を完了した被験者		1回目 N=15,852 2回目 N=15,119	1回目 N=7,806 2回目 N=7,314	1回目 N=2,220 2回目 N=2,020	1回目 N=1,098 2回目 N=964	1回目 N=18,072 2回目 N=17,139	1回目 N=8,904 2回目 N=8,278
全ての局所性特定副反応							
1回目	全Grade	9,624 (60.71)	1,704 (21.83)	851 (38.33)	177 (16.12)	10,475 (57.96)	1,881 (21.13)
	Grade3	183 (1.15)	19 (0.24)	14 (0.63)	3 (0.27)	197 (1.09)	22 (0.25)
	Grade4	1 (<0.01)	1 (0.01)	0	0	1 (<0.01)	1 (0.01)
2回目	全Grade	12,269 (81.15)	1,637 (22.38)	1,256 (62.18)	160 (16.60)	13,525 (78.91)	1,797 (21.71)
	Grade3	1,083 (7.16)	22 (0.30)	57 (2.82)	3 (0.31)	1,140 (6.65)	25 (0.30)
	Grade4	7 (0.05)	1 (0.01)	0	0	7 (0.04)	1 (0.01)
疼痛							
1回目	全Grade	5,762 (36.35)	894 (11.45)	449 (20.23)	92 (8.38)	6,211 (34.37)	986 (11.07)
	Grade3	52 (0.33)	2 (0.03)	3 (0.14)	1 (0.09)	55 (0.30)	3 (0.03)
	Grade4	0	0	0	0	0	0
2回目	全Grade	9,355 (61.88)	1,032 (14.11)	872 (43.17)	109 (11.31)	10,227 (59.67)	1,141 (13.78)
	Grade3	283 (1.87)	6 (0.08)	14 (0.69)	1 (0.10)	297 (1.73)	7 (0.08)
	Grade4	5 (0.03)	1 (0.01)	0	0	5 (0.03)	1 (0.01)
圧痛							
1回目	全Grade	8,701 (54.89)	1,350 (17.29)	749 (33.74)	144 (13.11)	9,450 (52.29)	1,494 (16.78)
	Grade3	146 (0.92)	16 (0.20)	10 (0.45)	2 (0.18)	156 (0.86)	18 (0.20)
	Grade4	1 (<0.01)	1 (0.01)	0	0	1 (<0.01)	1 (0.01)
2回目	全Grade	11,440 (75.67)	1,206 (16.49)	1,144 (56.63)	106 (11.00)	12,584 (73.42)	1,312 (15.85)
	Grade3	802 (5.30)	17 (0.23)	32 (1.58)	1 (0.10)	834 (4.87)	18 (0.22)
	Grade4	3 (0.02)	0	0	0	3 (0.02)	0
紅斑							
1回目	全Grade	147 (0.93)	22 (0.28)	17 (0.77)	5 (0.46)	164 (0.91)	27 (0.30)
	Grade3 <sup>a)</sup>	3 (0.02)	0	0	0	3 (0.02)	0
	Grade4 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0
2回目	全Grade	1,037 (6.86)	25 (0.34)	101 (5.00)	4 (0.41)	1,138 (6.64)	29 (0.35)
	Grade3 <sup>a)</sup>	135 (0.89)	2 (0.03)	8 (0.40)	0	143 (0.83)	2 (0.02)
	Grade4 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0
腫脹/硬結							
1回目	全Grade	136 (0.86)	23 (0.29)	18 (0.81)	1 (0.09)	154 (0.85)	24 (0.27)
	Grade3 <sup>b)</sup>	6 (0.04)	3 (0.04)	1 (0.05)	0	7 (0.04)	3 (0.03)
	Grade4 <sup>b)</sup>	0	0	0	0	0	0
2回目	全Grade	942 (6.23)	21 (0.29)	114 (5.64)	4 (0.41)	1,056 (6.16)	25 (0.30)
	Grade3 <sup>b)</sup>	82 (0.54)	1 (0.01)	9 (0.45)	1 (0.10)	91 (0.53)	2 (0.02)
	Grade4 <sup>b)</sup>	0	0	0	0	0	0

例数(%)

Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす

a) Grade3：最大直径が10cmを超える場合、Grade4：壊死又は剥離性皮膚炎

b) Grade3：日常生活を妨げる又は実測値が10cmを超える場合、Grade4：壊死

2)年齢別の各接種後7日以内に発現した全身性特定副反応：その他の副次評価項目のサブグループ解析(Safety Analysis Set)

		18-64歳		65歳以上		全体	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
		1回目 N=17,251 2回目 N=16,792	1回目 N=8,616 2回目 N=8,313	1回目 N=2,478 2回目 N=2,312	1回目 N=1,237 2回目 N=1,109	1回目 N=19,729 2回目 N=19,104	1回目 N=9,853 2回目 N=9,422
各接種後1日以上記録を完了した被験者		1回目 N=15,852 2回目 N=15,119	1回目 N=7,806 2回目 N=7,314	1回目 N=2,220 2回目 N=2,020	1回目 N=1,098 2回目 N=964	1回目 N=18,072 2回目 N=17,139	1回目 N=8,904 2回目 N=8,278
全ての全身性特定副反応							
1回目	全Grade	7,890(49.77)	3,217(41.21)	724(32.61)	345(31.42)	8,614(47.66)	3,562(40.00)
	Grade3	386 (2.44)	172 (2.20)	36 (1.62)	11 (1.00)	422 (2.34)	183 (2.06)
	Grade4	15 (0.09)	5 (0.06)	2 (0.09)	0	17 (0.09)	5 (0.06)
2回目	全Grade	10,923(72.25)	2,701(36.93)	983(48.66)	268(27.80)	11,906(69.47)	2,969(35.87)
	Grade3	1,968(13.02)	150 (2.05)	88 (4.36)	15 (1.56)	2,056(12.00)	165 (1.99)
	Grade4	19 (0.13)	5 (0.07)	2 (0.10)	0	21 (0.12)	5 (0.06)
頭痛							
1回目	全Grade	4,162(26.26)	1,849(23.69)	343(15.45)	179(16.30)	4,505(24.93)	2,028(22.78)
	Grade3	134 (0.85)	58 (0.74)	12 (0.54)	4 (0.36)	146 (0.81)	62 (0.70)
	Grade4	4 (0.03)	1 (0.01)	1 (0.05)	0	5 (0.03)	1 (0.01)
2回目	全Grade	7,124(47.12)	1,486(20.32)	494(24.46)	139(14.42)	7,618(44.45)	1,625(19.63)
	Grade3	495 (3.27)	34 (0.46)	17 (0.84)	2 (0.21)	512 (2.99)	36 (0.43)
	Grade4	5 (0.03)	2 (0.03)	1 (0.05)	0	6 (0.04)	2 (0.02)
疲労							
1回目	全Grade	4,244(26.77)	1,822(23.34)	388(17.48)	171(15.57)	4,632(25.63)	1,993(22.38)
	Grade3	203 (1.28)	97 (1.24)	21 (0.95)	3 (0.27)	224 (1.24)	100 (1.12)
	Grade4	3 (0.02)	1 (0.01)	0	0	3 (0.02)	1 (0.01)
2回目	全Grade	7,876(52.09)	1,657(22.66)	610(30.20)	154(15.98)	8,486(49.51)	1,811(21.88)
	Grade3	1,358 (8.98)	97 (1.33)	61 (3.02)	11 (1.14)	1,419 (8.28)	108 (1.30)
	Grade4	4 (0.03)	3 (0.04)	0	0	4 (0.02)	3 (0.04)
倦怠感							
1回目	全Grade	2,432(15.34)	940(12.04)	228(10.27)	97 (8.83)	2,660(14.72)	1,037(11.65)
	Grade3	125 (0.79)	50 (0.64)	12 (0.54)	3 (0.27)	137 (0.76)	53 (0.60)
	Grade4	7 (0.04)	2 (0.03)	0	0	7 (0.04)	2 (0.02)
2回目	全Grade	6,219(41.13)	927(12.67)	455(22.52)	91 (9.44)	6,674(38.94)	1,018(12.30)
	Grade3	1,033 (6.83)	52 (0.71)	40 (1.98)	5 (0.52)	1,073 (6.26)	57 (0.69)
	Grade4	9 (0.06)	2 (0.03)	0	0	9 (0.05)	2 (0.02)
筋肉痛							
1回目	全Grade	3,819(24.09)	1,064(13.63)	283(12.75)	124(11.29)	4,102(22.70)	1,188(13.34)
	Grade3	78 (0.49)	31 (0.40)	3 (0.14)	4 (0.36)	81 (0.45)	35 (0.39)
	Grade4	2 (0.01)	2 (0.03)	0	0	2 (0.01)	2 (0.02)
2回目	全Grade	7,683(50.82)	903(12.35)	557(27.57)	98(10.17)	8,240(48.08)	1,001(12.09)
	Grade3	809 (5.35)	27 (0.37)	32 (1.58)	2 (0.21)	841 (4.91)	29 (0.35)
	Grade4	5 (0.03)	4 (0.05)	0	0	5 (0.03)	4 (0.05)
関節痛							
1回目	全Grade	1,252 (7.90)	519 (6.65)	136 (6.13)	71 (6.47)	1,388 (7.68)	590 (6.63)
	Grade3	47 (0.30)	25 (0.32)	4 (0.18)	4 (0.36)	51 (0.28)	29 (0.33)
	Grade4	1(<0.01)	0	0	0	1(<0.01)	0
2回目	全Grade	3,538(23.40)	504 (6.89)	271(13.42)	63 (6.54)	3,809(22.22)	567 (6.85)
	Grade3	395 (2.61)	22 (0.30)	16 (0.79)	2 (0.21)	411 (2.40)	24 (0.29)
	Grade4	5 (0.03)	2 (0.03)	1 (0.05)	0	6 (0.04)	2 (0.02)
発熱							
1回目	全Grade	57 (0.36)	30 (0.38)	9 (0.41)	3 (0.27)	66 (0.37)	33 (0.37)
	Grade3 <sup>a)</sup>	7 (0.04)	6 (0.08)	1 (0.05)	0	8 (0.04)	6 (0.07)
	Grade4 <sup>a)</sup>	5 (0.03)	1 (0.01)	1 (0.05)	0	6 (0.03)	1 (0.01)
2回目	全Grade	934 (6.18)	16 (0.22)	39 (1.93)	7 (0.73)	973 (5.68)	23 (0.28)
	Grade3 <sup>a)</sup>	60 (0.40)	2 (0.03)	2 (0.10)	1 (0.10)	62 (0.36)	3 (0.04)
	Grade4 <sup>a)</sup>	2 (0.01)	0	0	0	2 (0.01)	0
悪心嘔吐							
1回目	全Grade	1,071 (6.76)	456 (5.84)	81 (3.65)	32 (2.91)	1,152 (6.37)	488 (5.48)
	Grade3	17 (0.11)	7 (0.09)	0	0	17 (0.09)	7 (0.08)
	Grade4	4 (0.03)	3 (0.04)	0	0	4 (0.02)	3 (0.03)
2回目	全Grade	1,820(12.04)	414 (5.66)	109 (5.40)	36 (3.73)	1,929(11.26)	450 (5.44)
	Grade3	27 (0.18)	7 (0.10)	2 (0.10)	0	29 (0.17)	7 (0.08)
	Grade4	7 (0.05)	2 (0.03)	0	0	7 (0.04)	2 (0.02)

例数(%)

Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす  
a) Grade3：39.0-40.0℃、Grade4：40.0℃を超える場合

### 3) 1回目接種49日後までに発現した主な副反応(いずれかの群で0.1%以上): その他の副次評価項目(Safety Analysis Set)

器官別大分類/基本語	本剤群 N=19,729	プラセボ群 N=9,853
全ての副反応	782(3.96)	233(2.36)
一般・全身障害および投与部位の状態	430(2.18)	102(1.04)
注射部位疼痛	132(0.67)	30(0.30)
疲労	127(0.64)	34(0.35)
発熱	73(0.37)	10(0.10)
悪寒	51(0.26)	5(0.05)
注射部位そう痒感	40(0.20)	2(0.02)
疼痛	39(0.20)	9(0.09)
倦怠感	34(0.17)	10(0.10)
注射部位紅斑	27(0.14)	4(0.04)
注射部位腫脹	23(0.12)	1(0.01)
神経系障害	183(0.93)	72(0.73)
頭痛	122(0.62)	42(0.43)
浮動性めまい	21(0.11)	10(0.10)
筋骨格系および結合組織障害	130(0.66)	30(0.30)
筋肉痛	73(0.37)	13(0.13)
四肢痛	25(0.13)	3(0.03)
皮膚および皮下組織障害	87(0.44)	19(0.19)
発疹	22(0.11)	8(0.08)
胃腸障害	77(0.39)	28(0.28)
悪心	33(0.17)	10(0.10)
下痢	27(0.14)	15(0.15)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	41(0.21)	21(0.21)
鼻閉	18(0.09)	10(0.10)
血液およびリンパ系障害	38(0.19)	8(0.08)
リンパ節症	33(0.17)	8(0.08)

例数(%)

器官別大分類/基本語: MedDRA, Version 23.1

### 4) 試験期間を通しての副反応: その他の副次評価項目(Safety Analysis Set)

#### ・死亡に至った副反応

本剤群: 0例

プラセボ群: 心筋梗塞1例

#### ・その他の重篤な副反応

本剤群: 5例: 血管浮腫、バセドウ病・甲状腺機能亢進症、血小板減少症、腓骨神経麻痺・中枢神経系の炎症・末梢性ニューロパチー、呼吸不全(各1例)

プラセボ群: 5例

#### ・2回目接種の中止に至った副反応

本剤群: 14例: 疲労(3例)、頭痛(2例)、下痢、血管浮腫・蕁麻疹、筋肉痛、胸痛、筋骨格硬直、リンパ節症、注射部位そう痒感、傾眠、血圧上昇・浮動性めまい・洞性徐脈(各1例)

#### ・試験参加の中止に至った副反応

本剤群: 14例: 疲労(3例)、頭痛(2例)、下痢、血管浮腫・蕁麻疹、筋肉痛、胸痛、筋骨格硬直、リンパ節症、注射部位そう痒感、傾眠、血圧上昇・浮動性めまい・洞性徐脈(各1例)

### 3 海外第Ⅲ相検証試験(2019nCoV-301試験：初回免疫・追加免疫) -12~17歳の被験者-(海外データ)<sup>5,6)</sup>

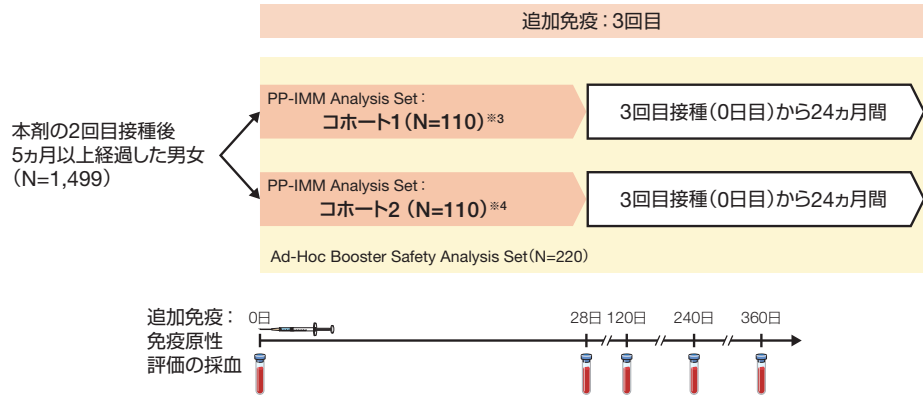
- 5)ヌバキソビッド筋注の12~17歳の被験者を対象とした海外第Ⅲ相試験(2019nCoV-301試験 Pediatric Expansion Part)成績 (社内資料、添付文書改訂相談時評価資料)
- 6)ヌバキソビッド筋注の12~17歳の被験者を対象とした海外第Ⅲ相試験(2019nCoV-301試験 Pediatric Expansion Part 3回目接種)成績 (社内資料、添付文書改訂相談時評価資料)

本試験は現在実施中であり、初回免疫の成績は2021年9月27日(データカットオフ)までの解析結果を、追加免疫の成績は2022年9月7日(データ抽出)までの解析結果を記載した。

#### ■ 試験概要

目的	初回免疫：12~17歳の被験者を対象として、ヌバキソビッド筋注の有効性、免疫原性、安全性をプラセボと比較して評価する。 追加免疫：追加免疫(3回目接種)を接種した際の免疫原性及び安全性を評価する。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験
対象	初回免疫：米国におけるSARS-CoV-2ワクチン未接種の12~17歳の健康な男女(女性の場合は妊娠していない者)2,247例 追加免疫：初回免疫として本剤の接種を2回受け、3回目接種に同意し接種を受けた被験者1,499例(免疫原性評価はAd-Hoc Booster PP-IMM Analysis Setのうちコホート2*の被験者58例、安全性評価はAd-Hoc Booster Safety Analysis Setに含まれた被験者220例) ※初回免疫評価期間に本剤を、クロスオーバー期間にプラセボを2回接種し、追加免疫評価期間に本剤を1回接種した被験者
除外基準	COVID-19の既往歴を有する者
試験方法	<p>対象をブロックランダム法により本剤群又はプラセボ群に2：1で無作為に割り付けた。</p> <p>初回免疫評価期間：0及び21日目(+7日以内)に本剤(SARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-Mアジュバント 50µg)又はプラセボ(生理食塩水)を筋肉内接種した(接種量：約0.5mL)。</p> <p>クロスオーバー期間：2回目接種以降に盲検性を維持したままクロスオーバーし、初回免疫評価期間に本剤の接種を受けた被験者にはプラセボを、初回免疫評価期間にプラセボの接種を受けた被験者には本剤を、それぞれ初回免疫評価期間と同様の用量、接種間隔、投与部位で2回接種した。</p> <p>免疫原性の評価のために、全例を対象として0、21、35日目、クロスオーバー期間の0日目、12、18、24ヵ月目に採血を行う。</p> <p>各接種後7日以内に発現した特定副反応を保護者が電子日誌に記録した。副反応は、初回免疫評価期間の1回目接種から49日間(2回目接種から28日間)収集し、重篤な副反応及び特に注目すべき副反応は0日目から24ヵ月目<sup>※1)</sup>まで収集した。</p>

臨床成績  
2019nCoV-301試験 -12~17歳の被験者-

<p>試験方法(続き)</p>	<p>追加免疫評価期間：初回免疫評価期間又はクロスオーバー期間のいずれかで本剤を2回接種し、本剤の2回目接種後5ヵ月以上経過した被験者に、3回目接種として本剤を非盲検下で1回、筋肉内接種した。</p> <p>免疫原性の評価のために、全例を対象として0(3回目接種)、28、120、240、360日目に採血を行う。</p> <p>3回目接種後7日以内に発現した特定副反応を保護者が電子日誌に記録した。副反応は3回目接種から28日間収集し、重篤な副反応及び特に注目すべき副反応は0日目から24ヵ月間(試験終了)<sup>※2</sup>まで収集した。</p>  <p>※1 本資料では、1回目接種49日後(クロスオーバー前)までの副反応を記載した。          ※2 本資料では、3回目接種28日後までの副反応を記載した。          ※3 初回免疫評価期間にプラセボを、クロスオーバー期間に本剤を2回接種した被験者          ※4 初回免疫評価期間に本剤を、クロスオーバー期間にプラセボを2回接種した被験者</p>
<p>主要評価項目 (初回免疫)</p>	<p>COVID-19の発症(ワクチンの有効性)、          年齢別のCOVID-19の発症(ワクチンの有効性)(サブグループ解析)          メインスタディの18~25歳の被験者<sup>※1,2</sup>の成績と比較した、12~17歳の被験者<sup>※1,2</sup>の35日目の血清中和抗体価(免疫原性の非劣性の検証項目)          各接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応及び年齢別の各接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応(サブグループ解析)、1回目接種49日後<sup>※3</sup>までに発現した主な副反応、1回目接種49日後<sup>※3</sup>までの副反応(死亡に至った副反応、その他の重篤な副反応、2回目接種の中止に至った副反応及び試験参加の中止に至った副反応)          ※1 ベースラインでSARS-CoV-2抗N抗体陰性の被験者、※2 クロスオーバー前の被験者、※3 クロスオーバー前</p>
<p>副次評価項目 (初回免疫)</p>	<p>SARS-CoV-2変異株(懸念される変異株[VOC]/注目すべき変異株[VOI]以外のSARS-CoV-2変異株)によるCOVID-19の発症(ワクチンの有効性)</p>
<p>探索的評価項目 (初回免疫)</p>	<p>SARS-CoV-2変異株[デルタ変異株(B.1.617.2又はAY.3)]によるCOVID-19の発症(ワクチンの有効性)</p>
<p>評価方法 (初回免疫)</p>	<p>0日目に鼻咽喉スワブ検体を採取しPCR検査で評価した。保護者に記録用紙に発熱等のCOVID-19の症状(発症日、発症期間等を含む)を記録させた。          4日目~12ヵ月目の間にCOVID-19を疑う症状が報告された場合、COVID-19検査来院を設定し、症状の評価に加え、採血及び鼻咽喉スワブ検体の採取を行った。</p>
<p>免疫原性評価項目 (非劣性解析) (追加免疫)</p>	<p>起源株の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の追加免疫(3回目接種28日後)と初回免疫(2回目接種14日後：35日目)との比較(非劣性の検証項目)</p>
<p>安全性評価項目 (追加免疫)</p>	<p>3回目接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応、3回目接種28日後までに発現した副反応、3回目接種28日後までの副反応(死亡に至った副反応、その他の重篤な副反応、試験参加の中止に至った副反応及び特に注目すべき副反応)</p>
<p>評価方法 (追加免疫)</p>	<p>0、28、120、240、360日目、試験終了時点で全血検体及び鼻腔スワブ検体を採取し、PCR検査を実施した。血清中和抗体価は野生型ウイルスを用いて評価した。          血清IgG抗体価はELISAで測定した。</p>



<p>解析計画 (初回免疫)</p>	<p><b>有効性</b>：主要評価項目の解析にはPer-Protocol Efficacy Analysis Set、副次的な解析にはFull Analysis Setを用いた。Per-Protocol Efficacy Analysis Setではベースライン時のSARS-CoV-2陽性例は除外した。ワクチンの有効性(VE)(%)は、「<math>(1 - RR) \times 100</math>」と定義した。RRはロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定した。各被験者の2回目接種後7日目以降の評価期間を考慮したCOVID-19の発症率を評価するために、ポアソン回帰にオフセット変数を設けた。ワクチンの有効性及び95%信頼区間は修正ポアソン回帰モデルにより算出した。</p> <p><b>免疫原性</b>：解析にはPer-Protocol Immunogenicity Analysis Setを用いた。12～17歳の被験者の35日目の血清中和抗体価をメインスタディの18～25歳の被験者の同成績と比較した。次の3点が全て達成された場合に非劣性が示されるものと事前に規定した。①幾何平均値(GMT)の比(GMT18～25歳/GMT12～17歳)の両側95%信頼区間の上限値が1.5未満、②GMTの比の点推定値が1.22(1.5の平方根)以下、③抗体陽転率(SCR)の差(SCR18～25歳 - SCR12～17歳)の両側95%信頼区間の上限値が10%未満</p> <p><b>安全性</b>：解析にはSafety Analysis Setを用いた。特定副反応は接種群ごと及び重症度ごと、副反応は接種群ごとに要約した。</p> <p>有効性及び安全性については年齢別(12～14歳、15～17歳)に解析してもよいものとした(サブグループ解析)。</p>
<p>解析計画 (追加免疫)</p>	<p><b>免疫原性</b>：追加免疫(3回目接種28日後)における初回免疫(2回目接種14日後：35日目)に対する免疫原性の非劣性解析はAd-Hoc Booster PP-IMM Analysis Setのうちコホート2の被験者を対象として用いた。以下の2点が全て達成された場合に非劣性が示されるものと事前に規定した。①幾何平均増加倍率(GMT追加免疫/GMT初回免疫)の両側95%信頼区間の下限値が1.0を上回る。②抗体陽転率の差(SCR追加免疫 - SCR初回免疫)の両側95%信頼区間の下限値が-10%を上回る。</p> <p>幾何平均及び両側95%信頼区間は、対数変換した測定値の平均値及びその95%信頼区間を指数変換して算出し、幾何平均増加倍率は対数変換した測定値の差をt分布に基づいて算出した。抗体陽転率の95%信頼区間はClopper-Pearson法による正確信頼区間を算出し、抗体陽転率の差及びその95%信頼区間はTango(1998)による2つの相関するデータの割合の差の信頼区間を算出した。</p> <p><b>安全性</b>：解析にはAd-Hoc Booster Safety Analysis Setを用いた。特定副反応は接種群ごと及び重症度ごとに要約し、副反応は3回目接種群の発現率を要約した。</p>

COVID-19：新型コロナウイルス感染症

PP-IMM Analysis Set：コホート1では3回の来院時(本剤の1回目接種時、3回目接種時、3回目接種28日後)に、コホート2では4回の来院時(本剤の1回目接種時、2回目接種14日後、3回目接種時、3回目接種28日後)の血清サンプルが得られており、かつ臨床的にその来院時点の免疫原性反応に影響すると考えられる重大な治験実施計画書からの逸脱のない被験者

Ad-Hoc Booster PP-IMM Analysis Set：Ad-hoc Booster Safety Analysis Setの被験者のうち、PP-IMM Analysis Setの基準を満たし、さらに、3回目接種から28日間のPCR検査/SARS-CoV-2抗N抗体検査の結果が陰性である被験者

Ad-Hoc Booster Safety Analysis Set：抽出されたコホート1及びコホート2の被験者を統合した集団

メインスタディ：18歳以上の成人被験者を対象とした海外第Ⅲ相検証試験(2019nCoV-301試験)

特定副反応：一般的にワクチン接種に関連するとされる事象[注射部位(局所性)及び全身性]であり、本剤接種後7日以内(本剤接種日+6日間)に発現し、電子日誌により収集した事象

副反応：本剤接種と関連ありと判定された有害事象(本剤接種後一定期間中に発現し、臨床試験の通常のプロセスで収集した事象)

抗体陽転率：ベースライン時から抗体価が4倍以上増加した被験者の割合と定義した。

Per-Protocol Efficacy Analysis Set：割り付けられた群の初回免疫評価期間の2回の治験薬の接種を受け、かつ主要評価項目の評価に影響するような、最初のCOVID-19の発症以前の重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者

Full Analysis Set：無作為化され、少なくとも1回の治験薬の接種を受けた全ての被験者

RR：relative risk

Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set：少なくともベースライン及び1回以上のベースライン後の血清サンプルが得られており、かつ臨床的にその来院時点の免疫原性反応に影響すると考えられる重大な治験実施計画書からの逸脱のない被験者。21日目以降は2回の治験薬接種を受けた被験者

Safety Analysis Set：1回以上の治験薬の接種を受けた全ての被験者

## (参考)COVID-19の重症度の定義

COVID-19 重症度	評価項目の定義
軽症	以下のいずれか1つ以上の症状に該当する： <ul style="list-style-type: none"> <li>●発熱(解熱剤の使用の有無を問わず、主観的又は客観的な測定によるものと定義)</li> <li>●新たに発現した咳嗽</li> <li>●その他の2つ以上のCOVID-19症状<sup>a)</sup></li> </ul>
中等症	以下のいずれか1つ以上の症状に該当する： <ul style="list-style-type: none"> <li>●3日以上の高熱(38.4℃以上)(解熱剤の使用の有無は問わず、連続した日でなくてもよい)</li> <li>●いずれかの重大なLRTI(下気道感染症)の所見： <ul style="list-style-type: none"> <li>- ベースラインよりも大きな労作を伴う又は伴わない息切れ(若しくは息苦しさや呼吸困難)</li> <li>- 頻呼吸：安静時24～29回/分</li> <li>- SpO<sub>2</sub>(酸素飽和度)：室内気で94～95%</li> <li>- 肺炎又はLRTIに一致する胸部X線又は胸部CT(コンピュータ断層撮影)の異常</li> </ul> </li> <li>●肺聴診時の副雑音(例：断続性ラ音/ラ音、喘鳴、低音性連続性ラ音、胸膜摩擦音、上気道性喘鳴)</li> </ul>
重症 <sup>b)</sup>	以下のいずれか1つ以上の症状に該当する： <ul style="list-style-type: none"> <li>●頻呼吸：安静時30回/分以上</li> <li>●安静時心拍数が125回/分以上</li> <li>●SpO<sub>2</sub>：室内気で93%以下又はPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>(肺泡気酸素分圧/吸入気酸素濃度)が300mmHg未満</li> <li>●高流量酸素療法又はNIV/NIPPV(非侵襲的換気/非侵襲的陽圧換気) [例：CPAP(経鼻的持続陽圧呼吸療法)又はBiPAP(ハイレベル気道陽圧)]</li> <li>●機械的換気又はECMO(体外式膜型人工肺)</li> <li>●以下のいずれかを含む、1つ以上の主要臓器機能障害又は不全(診断検査/臨床症候群/介入によるものと定義)： <ul style="list-style-type: none"> <li>- ARDS(急性呼吸窮迫症候群)</li> <li>- 急性腎不全</li> <li>- 急性肝不全</li> <li>- 急性右又は左心不全</li> <li>- 敗血症性又は心原性ショック(収縮期血圧 90mmHg未満又は拡張期血圧 60mmHg未満と定義されるショックを伴う)</li> <li>- 急性脳卒中(虚血性又は出血性)</li> <li>- 急性血栓性事象：AMI(急性心筋梗塞)、DVT(深部静脈血栓症)、PE(肺塞栓症)</li> <li>- 昇圧剤、全身性コルチコステロイド剤、又は血液透析を必要とする者</li> </ul> </li> <li>●CDCの基準に基づく小児多系統炎症性症候群(MIS-C) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 発熱(38.0℃超が24時間以上又は24時間以上持続する発熱)、炎症の臨床検査所見(C反応性蛋白(CRP)、赤血球沈降速度(ESR)、フィブリノーゲン、プロカルシトニン、d-ダイマー、フェリチン、乳酸脱水素酵素(LDH)、インターロイキン6(IL-6)、好中球増加、リンパ球減少、アルブミン低値)、入院を要する臨床的に重度の疾患の所見(心臓、腎臓、呼吸器、血液学的、消化器、皮膚、神経学的)を呈する21歳未満の患者、及び</li> <li>- 代替となる他の診断がない、及び</li> <li>- RT-PCR、血清学的検査、抗原検査により現在又は最近のSARS-CoV-2感染が陽性、又は症状発現前4週間以内にCOVID-19に曝露された者</li> </ul> </li> <li>●ICU(集中治療室)への入院</li> <li>●死亡</li> </ul>

a) ベースラインからの息切れ又は呼吸困難の新たな発症又は悪化、新たな疲労の発症、新たな全身性の筋肉痛又は体の痛みの発症、新たな頭痛の発症、新たな味覚又は嗅覚障害の発症、急性の咽頭痛の発症、急性の鼻閉又は鼻汁の発症、新たな悪心又は嘔吐の発症、新たな下痢の発症

b) メインスタディ[18歳以上の成人被験者を対象とした海外第Ⅲ相検証試験(2019nCoV-301試験)]で規定した要件を満たす場合に加えて、CDCの基準に基づく小児多系統炎症性症候群(MIS-C)に該当する場合も重症と判定するものとした。

■ 初回免疫：被験者背景 (Safety Analysis Set)

項目/カテゴリ		本剤群 N=1,487	プラセボ群 N=745	全体 N=2,232
年齢	中央値(範囲)(歳)	14.0(12-17)	14.0(12-17)	14.0(12-17)
	12-14歳	998(67.1)	500(67.1)	1,498(67.1)
	15-17歳以上	489(32.9)	245(32.9)	734(32.9)
性別	男性	756(50.8)	416(55.8)	1,172(52.5)
	女性	731(49.2)	329(44.2)	1,060(47.5)
人種	白人	1,115(75.0)	545(73.2)	1,660(74.4)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	202(13.6)	108(14.5)	310(13.9)
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	32(2.2)	14(1.9)	46(2.1)
	アジア人	43(2.9)	34(4.6)	77(3.4)
	Multiple	82(5.5)	37(5.0)	119(5.3)
	ハワイ先住民又は他の太平洋諸島民	3(0.2)	2(0.3)	5(0.2)
	報告なし	10(0.7)	5(0.7)	15(0.7)
民族	ヒスパニック系又はラテン系以外	1,208(81.2)	607(81.5)	1,815(81.3)
	ヒスパニック系又はラテン系	274(18.4)	138(18.5)	412(18.5)
	報告なし	2(0.1)	0	2(<0.1)
	不明	3(0.2)	0	3(0.1)
血清学的検査 (抗N抗体 又はPCR)	陽性*	234(15.7)	125(16.8)	359(16.1)
	陰性	1,252(84.2)	620(83.2)	1,872(83.9)
	不明	1(<0.1)	0	1(<0.1)

例数(%)

※「陽性」については有効性評価からは除外し、安全性評価には含めている。

### ■ 初回免疫：COVID-19の発症<sup>※,a)</sup> (ワクチンの有効性)：主要評価項目 (Per-Protocol Efficacy Analysis Set)

主要評価項目であるCOVID-19の発症は、本剤群の0.5% (6/1,205例)、プラセボ群の2.4% (14/594例)に認められた。ワクチンの有効性は79.54% (95%信頼区間：46.83-92.13)であった。

	本剤群 N=1,205	プラセボ群 N=594
COVID-19を発症した <sup>※</sup> 患者数(率)	6(0.5%)	14(2.4%)
軽症	6(0.5%)	14(2.4%)
中等症	0	0
重症	0	0
追跡調査期間 <sup>b)</sup> 、中央値	64.0日	63.0日
ワクチンの有効性(%) (95%信頼区間) <sup>c)</sup>	79.54(46.83-92.13)	

a) 各被験者のクロスオーバー前のデータに基づき解析を行った。

b) 観察開始日(2回目接種後7日目)から観察終了日(COVID-19の発症/最終接種後12ヵ月目/打ち切り)までの差+1日

c) 対数リンク関数、治療群、年齢層を固定効果及びロバスト誤差分散を用いた修正ポアソン回帰により算出した。

### ■ 初回免疫：年齢別のCOVID-19の発症<sup>※,a)</sup> (ワクチンの有効性)：主要評価項目のサブグループ解析 (Per-Protocol Efficacy Analysis Set)

年齢別のCOVID-19の発症は、以下のとおりであった。

項目/カテゴリ	本剤群 発症例数/N (%)	プラセボ群 発症例数/N (%)	ワクチンの有効性(%) (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	
全体	6/1,205(0.5)	14/594(2.4)	79.54(46.83-92.13)	
年齢	12-14歳	4/822(0.5)	10/407(2.5)	80.67(38.47-93.93)
	15-17歳	2/383(0.5)	4/187(2.1)	76.76(-26.66-95.74)

a) 各被験者のクロスオーバー前のデータに基づき解析を行った。

b) 対数リンク関数、治療群を固定効果及びロバスト誤差分散を用いた修正ポアソン回帰により算出した。

※COVID-19の発症：2回目接種後7日目以降における、RT-PCR検査陽性かつ症候性(軽症、中等症及び重症)COVID-19の最初の発症

**■ 初回免疫：メインスタディ<sup>※1</sup>の18～25歳の被験者<sup>※2</sup>の成績と比較した、12～17歳の被験者<sup>※2</sup>の35日目の血清中和抗体価：主要評価項目(免疫原性の非劣性の検証項目)  
(Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set)**

本試験における12～17歳の被験者の35日目の血清中和抗体価を、メインスタディの18～25歳の被験者成績と非劣性解析した。

両群の幾何平均値の比(95%信頼区間)は0.7(0.6-0.8)、抗体陽転率の差(95%信頼区間)は1.1%(-0.2-2.8)で、事前に設定した基準が全て達成されたことより、12～17歳の18～25歳の被験者の同成績に対する非劣性が検証された。

非劣性基準：①幾何平均値(GMT)の比(GMT18～25歳/GMT12～17歳)の両側95%信頼区間の上限値が1.5未満、②GMTの比の点推定値が1.22(1.5の平方根)以下、③抗体陽転率(SCR)の差(SCR18～25歳 - SCR12～17歳)の両側95%信頼区間の上限値が10%未満

血清中和抗体価		本試験 12-17歳 N=390	メインスタディ 18-25歳 N=416		18-25歳 vs 12-17歳
ベース ライン時	幾何平均値 (95%信頼区間) <sup>a)</sup>	10.4 (10.0-10.7)	10.3 (10.0-10.5)	—	—
35日目 (2回目接種 14日後)	幾何平均値 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	3,859.6 (3,422.8-4,352.1)	2,633.6 (2,388.6-2,903.6)	幾何平均値の比 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	0.7 (0.6-0.8)
	抗体陽転率 (95%信頼区間) <sup>c)</sup>	98.7% (97.0-99.6)	99.8% (98.7-100.0)	抗体陽転率の差 (95%信頼区間) <sup>d)</sup>	1.1% (-0.2-2.8)

- a) 幾何平均値の両側95%信頼区間は、対数変換した値のt分布に基づいて計算し、元の尺度に逆変換して算出した。
- b) 年齢コホートを主効果とし、ベースラインの血清中和抗体価を共変量とするANCOVAを用いて算出した。抗体価がLLOQ(定量下限値)未満の場合、LLOQの半分の値とした。
- c) 抗体陽転率の両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。
- d) 抗体陽転率の差の両側95%信頼区間は、Miettinen and Nurminen法を用いて算出した。

**■ 初回免疫：SARS-CoV-2変異株によるCOVID-19の発症<sup>※3,a)</sup>(ワクチンの有効性)：  
(Per-Protocol Efficacy Analysis Set)**

**1) 懸念される変異株[VOC]/注目すべき変異株[VOI]以外のSARS-CoV-2変異株  
(副次評価項目)**

COVID-19の発症例20例(本剤群6例、プラセボ群14例)のうち、11例でSARS-CoV-2のウイルス株がシーケンシングにより同定された。

これらの11例は全てデルタ変異株(B.1.617.2又はAY.3)であり、VOC/VOI以外に該当するものはなかった。

**2) デルタ変異株(B.1.617.2又はAY.3)(探索的評価項目)**

デルタ変異株(B.1.617.2又はAY.3)によるCOVID-19の発症は、本剤群の0.2%(3/1,205例)、プラセボ群の1.3%(8/594例)に認められた。ワクチンの有効性は82.04%(95%信頼区間：32.42-95.23)<sup>b)</sup>であった。

- a) 各被験者のクロスオーバー前のデータに基づき解析を行った。
- b) 対数リンク関数、治療群を固定効果及びロバスト誤差分散を用いた修正ポアソン回帰により算出した。

※1 メインスタディ：18歳以上の成人被験者を対象とした海外第Ⅲ相検証試験(2019nCoV-301試験)  
 ※2 被験者：ベースラインでSARS-CoV-2抗N抗体陰性の被験者  
 ※3 COVID-19の発症：2回目接種後7日目以降における、RT-PCR検査陽性かつ症候性(軽症、中等症及び重症)COVID-19の最初の発症

臨床成績  
2019nCoV-301試験-12～17歳の被験者-

## ■ 初回免疫：安全性

### 1) 年齢別の各接種後7日以内に発現した局所性特定副反応：主要評価項目のサブグループ解析(Safety Analysis Set)

		12-14歳		15-17歳		全体	
		本剤群 N=998	プラセボ群 N=500	本剤群 N=489	プラセボ群 N=245	本剤群 N=1,487	プラセボ群 N=745
各接種後1日以上記録を完了した被験者		1回目 N=971 2回目 N=936	1回目 N=487 2回目 N=461	1回目 N=477 2回目 N=458	1回目 N=239 2回目 N=225	1回目 N=1,448 2回目 N=1,394	1回目 N=726 2回目 N=686
全ての局所性特定副反応							
1回目	全Grade	638(65.7)	151(31.0)	309(64.8)	56(23.4)	947(65.4)	207(28.5)
	Grade3	16 (1.6)	2 (0.4)	6 (1.3)	3 (1.3)	22 (1.5)	5 (0.7)
2回目	全Grade	709(75.7)	108(23.4)	341(74.5)	33(14.7)	1,050(75.3)	141(20.6)
	Grade3	79 (8.4)	3 (0.7)	39 (8.5)	1 (0.4)	118 (8.5)	4 (0.6)
疼痛							
1回目	全Grade	439(45.2)	88(18.1)	207(43.4)	38(15.9)	646(44.6)	126(17.4)
	Grade3	6 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (0.4)	10 (0.7)	2 (0.3)
2回目	全Grade	585(62.5)	82(17.8)	265(57.9)	20 (8.9)	850(61.0)	102(14.9)
	Grade3	26 (2.8)	2 (0.4)	12 (2.6)	1 (0.4)	38 (2.7)	3 (0.4)
圧痛							
1回目	全Grade	549(56.5)	116(23.8)	268(56.2)	37(15.5)	817(56.4)	153(21.1)
	Grade3	12 (1.2)	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (0.4)	16 (1.1)	2 (0.3)
2回目	全Grade	603(64.4)	69(15.0)	306(66.8)	28(12.4)	909(65.2)	97(14.1)
	Grade3	62 (6.6)	1 (0.2)	31 (6.8)	0	93 (6.7)	1 (0.1)
紅斑							
1回目	全Grade	11 (1.1)	3 (0.6)	4 (0.8)	2 (0.8)	15 (1.0)	5 (0.7)
	Grade3 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0
2回目	全Grade	71 (7.6)	0	33 (7.2)	0	104 (7.5)	0
	Grade3 <sup>a)</sup>	6 (0.6)	0	4 (0.9)	0	10 (0.7)	0
腫脹/硬結							
1回目	全Grade	11 (1.1)	2 (0.4)	9 (1.9)	1 (0.4)	20 (1.4)	3 (0.4)
	Grade3 <sup>b)</sup>	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
2回目	全Grade	78 (8.3)	1 (0.2)	33 (7.2)	0	111 (8.0)	1 (0.1)
	Grade3 <sup>b)</sup>	4 (0.4)	0	4 (0.9)	0	8 (0.6)	0

例数(%)

Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす

a) Grade3：最大直径が10cmを超える場合

b) Grade3：日常生活を妨げる又は実測値が10cmを超える場合

※Grade4の事象は1回目、2回目接種後ともに報告されなかった。

2)年齢別の各接種後7日以内に発現した全身性特定副反応：主要評価項目のサブグループ解析(Safety Analysis Set)

		12-14歳		15-17歳		全体	
		本剤群 N=998	プラセボ群 N=500	本剤群 N=489	プラセボ群 N=245	本剤群 N=1,487	プラセボ群 N=745
各接種後1日以上記録を完了した被験者		1回目 N=971 2回目 N=936	1回目 N=487 2回目 N=461	1回目 N=477 2回目 N=458	1回目 N=239 2回目 N=225	1回目 N=1,448 2回目 N=1,394	1回目 N=726 2回目 N=686
全ての全身性特定副反応							
1回目	全Grade	532 (54.8)	202 (41.5)	267 (56.0)	94 (39.3)	799 (55.2)	296 (40.8)
	Grade3	37 (3.8)	19 (3.9)	15 (3.1)	6 (2.5)	52 (3.6)	25 (3.4)
	Grade4	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)	0
2回目	全Grade	704 (75.2)	135 (29.3)	334 (72.9)	63 (28.0)	1,038 (74.5)	198 (28.9)
	Grade3	210 (22.4)	15 (3.3)	95 (20.7)	8 (3.6)	305 (21.9)	23 (3.4)
	Grade4	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)	0
頭痛							
1回目	全Grade	298 (30.7)	131 (26.9)	141 (29.6)	50 (20.9)	439 (30.3)	181 (24.9)
	Grade3	11 (1.1)	9 (1.8)	2 (0.4)	3 (1.3)	13 (0.9)	12 (1.7)
	Grade4	0	0	0	0	0	0
2回目	全Grade	553 (59.1)	76 (16.5)	240 (52.4)	43 (19.1)	793 (56.9)	119 (17.3)
	Grade3	62 (6.6)	9 (2.0)	25 (5.5)	5 (2.2)	87 (6.2)	14 (2.0)
	Grade4	1 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
疲労							
1回目	全Grade	226 (23.3)	84 (17.2)	124 (26.0)	28 (11.7)	350 (24.2)	112 (15.4)
	Grade3	15 (1.5)	8 (1.6)	8 (1.7)	1 (0.4)	23 (1.6)	9 (1.2)
	Grade4	0	0	0	0	0	0
2回目	全Grade	480 (51.3)	69 (15.0)	215 (46.9)	31 (13.8)	695 (49.9)	100 (14.6)
	Grade3	128 (13.7)	7 (1.5)	57 (12.4)	3 (1.3)	185 (13.3)	10 (1.5)
	Grade4	0	0	0	0	0	0
倦怠感							
1回目	全Grade	141 (14.5)	43 (8.8)	74 (15.5)	24 (10.0)	215 (14.8)	67 (9.2)
	Grade3	10 (1.0)	7 (1.4)	6 (1.3)	0	16 (1.1)	7 (1.0)
	Grade4	0	0	0	0	0	0
2回目	全Grade	388 (41.5)	34 (7.4)	172 (37.6)	17 (7.6)	560 (40.2)	51 (7.4)
	Grade3	81 (8.7)	1 (0.2)	45 (9.8)	3 (1.3)	126 (9.0)	4 (0.6)
	Grade4	0	0	0	0	0	0
筋肉痛							
1回目	全Grade	334 (34.4)	82 (16.8)	158 (33.1)	32 (13.4)	492 (34.0)	114 (15.7)
	Grade3	15 (1.5)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.8)	17 (1.2)	4 (0.6)
	Grade4	0	0	0	0	0	0
2回目	全Grade	472 (50.4)	56 (12.1)	211 (46.1)	26 (11.6)	683 (49.0)	82 (12.0)
	Grade3	66 (7.1)	5 (1.1)	38 (8.3)	1 (0.4)	104 (7.5)	6 (0.9)
	Grade4	0	0	0	0	0	0
関節痛							
1回目	全Grade	70 (7.2)	21 (4.3)	31 (6.5)	14 (5.9)	101 (7.0)	35 (4.8)
	Grade3	5 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	6 (0.4)	1 (0.1)
	Grade4	0	0	0	0	0	0
2回目	全Grade	147 (15.7)	14 (3.0)	78 (17.0)	7 (3.1)	225 (16.1)	21 (3.1)
	Grade3	19 (2.0)	2 (0.4)	21 (4.6)	0	40 (2.9)	2 (0.3)
	Grade4	0	0	0	0	0	0
発熱							
1回目	全Grade	8 (0.8)	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.4)	10 (0.7)	4 (0.6)
	Grade3 <sup>a)</sup>	1 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
	Grade4 <sup>a)</sup>	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)	0
2回目	全Grade	169 (18.1)	1 (0.2)	66 (14.4)	0	235 (16.9)	1 (0.1)
	Grade3 <sup>a)</sup>	24 (2.6)	0	7 (1.5)	0	31 (2.2)	0
	Grade4 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0
悪心/嘔吐							
1回目	全Grade	78 (8.0)	37 (7.6)	34 (7.1)	17 (7.1)	112 (7.7)	54 (7.4)
	Grade3	2 (0.2)	3 (0.6)	0	0	2 (0.1)	3 (0.4)
	Grade4	0	0	0	0	0	0
2回目	全Grade	194 (20.7)	23 (5.0)	83 (18.1)	10 (4.4)	277 (19.9)	33 (4.8)
	Grade3	11 (1.2)	2 (0.4)	3 (0.7)	1 (0.4)	14 (1.0)	3 (0.4)
	Grade4	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0

例数(%)

Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす  
a) Grade3：39.0-40.0℃、Grade4：40.0℃を超える場合

### 3) 1回目接種49日後(クロスオーバー前)までに発現した主な副反応 (いずれかの群で0.1%以上): 主要評価項目(Safety Analysis Set)

器官別大分類/基本語	本剤群 N=1,487	プラセボ群 N=745
全ての副反応	51 (3.4)	8 (1.1)
血管障害	8 (0.5)	0
リンパ節症	7 (0.5)	0
胃腸障害	6 (0.4)	2 (0.3)
下痢	4 (0.3)	1 (0.1)
悪心	3 (0.2)	0
舌色素沈着	0	1 (0.1)
一般・全身障害および 投与部位の状態	24 (1.6)	1 (0.1)
腋窩疼痛	2 (0.1)	0
悪寒	4 (0.3)	0
疲労	4 (0.3)	0
注射部位出血	2 (0.1)	0
注射部位疼痛	4 (0.3)	0
注射部位そう痒感	3 (0.2)	0
疼痛	1 (<0.1)	1 (0.1)
発熱	4 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	0	2 (0.3)
喉頭炎	0	1 (0.1)
ウイルス性発疹	0	1 (0.1)

器官別大分類/基本語: MedDRA, Version 24.0

器官別大分類/基本語	本剤群 N=1,487	プラセボ群 N=745
代謝および栄養障害	3 (0.2)	0
食欲不振	3 (0.2)	0
筋骨格系および 結合組織障害	6 (0.4)	0
関節痛	2 (0.1)	0
筋力低下	2 (0.1)	0
頸部痛	2 (0.1)	0
神経系障害	9 (0.6)	3 (0.4)
錐体外路障害	0	1 (0.1)
頭痛	6 (0.4)	2 (0.3)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	2 (0.1)	1 (0.1)
鼻閉	1 (<0.1)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.2)	2 (0.3)
そう痒症	0	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (<0.1)	1 (0.1)

例数(%)

### 4) 1回目接種49日後(クロスオーバー前)までの副反応: 主要評価項目 (Safety Analysis Set)

- ・死亡に至った副反応  
両群ともに認められなかった。
- ・その他の重篤な副反応  
両群ともに認められなかった。
- ・2回目接種の中止に至った副反応  
両群ともに認められなかった。
- ・試験参加の中止に至った副反応  
両群ともに認められなかった。



■追加免疫：被験者背景 (Ad-Hoc Booster Safety Analysis Set)

項目/カテゴリ		3回目本剤群 N=220
年齢	中央値(範囲)(歳)	14.0(12-17)
	12-14歳	118(53.6)
	15-17歳	102(46.4)
性別	男性	127(57.7)
	女性	93(42.3)
人種	白人	186(84.5)
	黒人又はアフリカ系 アメリカ人	12(5.5)
	アメリカ先住民又は アラスカ先住民	1(0.5)
	アジア人	7(3.2)
	Multiple	12(5.5)
	ハワイ先住民又は他の 太平洋諸島民	1(0.5)
	報告なし	1(0.5)

項目/カテゴリ		3回目本剤群 N=220
民族	ヒスパニック系又はラ テン系以外	184(83.6)
	ヒスパニック系又はラ テン系	36(16.4)
	報告なし	0
	不明	0
血清学的 検査 (抗NP抗体 又はPCR)	陽性	86(39.1)
	陰性	131(59.5)
	不明	3(1.4)

例数(%)

■追加免疫：起源株の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の追加免疫(3回目接種28日後)と初回免疫(2回目接種14日後：35日目)との比較：免疫原性評価項目(非劣性解析)(非劣性の検証項目)(Cohort 2 Ad-Hoc Booster PP-IMM Analysis Set)

本試験における12~17歳の被験者の追加免疫(3回目接種28日後)の血清中和抗体価を、初回免疫(2回目接種14日後：35日目)の被験者成績と非劣性解析した。

初回免疫に対する追加免疫の幾何平均増加倍率(95%信頼区間)は2.7倍(2.0-3.5)、抗体陽転率の差(95%信頼区間)は0.0%(-6.8-6.8)で、事前に設定した基準が全て達成されたことより、追加免疫の初回免疫の被験者の同成績に対する非劣性が検証された。

非劣性基準：①幾何平均増加倍率[幾何平均値(GMT)追加免疫/GMT初回免疫]の両側95%信頼区間の下限値が1.0を上回る。  
②抗体陽転率(SCR)の差(SCR追加免疫 - SCR初回免疫)の両側95%信頼区間の下限値が-10%を上回る。

血清中和抗体価	追加免疫 (3回目接種28日後) N=53	初回免疫 (2回目接種14日後 ：35日目) N=53		追加免疫 vs 初回免疫
幾何平均値 (95%信頼区間) <sup>a)</sup>	11,824.4 (8,993.1-15,546.9)	4,434.0 (3,658.0-5,374.5)	幾何平均増加倍率 (95%信頼区間) <sup>a)</sup>	2.7 (2.0-3.5)
抗体陽転率 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	100.0% (93.3-100.0)	100.0% (93.3-100.0)	抗体陽転率の差 (95%信頼区間) <sup>c)</sup>	0.0% (-6.8-6.8)

a) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の両側95%信頼区間は、対数変換した値のt分布に基づいて計算し、元の尺度に逆変換して算出した。抗体価がLLOQ(定量下限値)未満の場合、LLOQの半分の値とした。

b) 抗体陽転率の両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。

c) 抗体陽転率の差及びその両側95%信頼区間は、Tango(1998)による2つの相関するデータの割合の差の信頼区間を算出した。

## ■追加免疫：安全性

### 1)3回目接種後7日以内に発現した局所性特定副反応：安全性評価項目 (Ad-Hoc Booster Safety Analysis Set)

		初回免疫		追加免疫(3回目接種)
		1回日本剤群 N=1,487	2回日本剤群 N=1,487	3回日本剤群 N=220
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=1,448	N=1,394	N=190
全ての局所性特定副反応	全Grade	947 (65.4)	1,050 (75.3)	153 (80.5)
	Grade3	22 (1.5)	118 (8.5)	23 (12.1)
疼痛	全Grade	646 (44.6)	850 (61.0)	121 (63.7)
	Grade3	10 (0.7)	38 (2.7)	8 (4.2)
圧痛	全Grade	817 (56.4)	909 (65.2)	136 (71.6)
	Grade3	16 (1.1)	93 (6.7)	15 (7.9)
紅斑	全Grade	15 (1.0)	104 (7.5)	20 (10.5)
	Grade3 <sup>a)</sup>	0 (0.0)	10 (0.7)	4 (2.1)
腫脹/硬結	全Grade	20 (1.4)	111 (8.0)	19 (10.0)
	Grade3 <sup>b)</sup>	0 (0.0)	8 (0.6)	2 (1.1)

例数(%)

Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす

a) Grade3：最大直径が10cmを超える場合

b) Grade3：日常生活を妨げる又は実測値が10cmを超える場合

※Grade4の事象は1回目、2回目、3回目接種後ともに報告されなかった。

### 2)3回目接種後7日以内に発現した全身性特定副反応：安全性評価項目 (Ad-Hoc Booster Safety Analysis Set)

		初回免疫		追加免疫(3回目接種)
		1回日本剤群 N=1,487	2回日本剤群 N=1,487	3回日本剤群 N=220
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=1,448	N=1,394	N=190
全ての全身性特定副反応	全Grade	799 (55.2)	1,038 (74.5)	163 (85.8)
	Grade3	52 (3.6)	305 (21.9)	70 (36.8)
	Grade4	2 (0.1)	2 (0.1)	0
頭痛	全Grade	439 (30.3)	793 (56.9)	130 (68.4)
	Grade3	13 (0.9)	87 (6.2)	25 (13.2)
	Grade4	0	1 (<0.1)	0
疲労	全Grade	350 (24.2)	695 (49.9)	125 (65.8)
	Grade3	23 (1.6)	185 (13.3)	45 (23.7)
	Grade4	0	0	0
倦怠感	全Grade	215 (14.8)	560 (40.2)	89 (46.8)
	Grade3	16 (1.1)	126 (9.0)	31 (16.3)
	Grade4	0	0	0
筋肉痛	全Grade	492 (34.0)	683 (49.0)	117 (61.6)
	Grade3	17 (1.2)	104 (7.5)	26 (13.7)
	Grade4	0	0	0
関節痛	全Grade	101 (7.0)	225 (16.1)	43 (22.6)
	Grade3	6 (0.4)	40 (2.9)	9 (4.7)
	Grade4	0	0	0
発熱	全Grade	10 (0.7)	235 (16.9)	44 (23.2)
	Grade3 <sup>a)</sup>	1 (<0.1)	31 (2.2)	12 (6.3)
	Grade4 <sup>a)</sup>	2 (0.1)	0	0
悪心/嘔吐	全Grade	112 (7.7)	277 (19.9)	50 (26.3)
	Grade3	2 (0.1)	14 (1.0)	5 (2.6)
	Grade4	0	1 (<0.1)	0

例数(%)

Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす

a) Grade3：39.0-40.0℃、Grade4：40.0℃を超える場合

3) 3回目接種28日後までに発現した副反応：安全性評価項目  
(Ad-Hoc Booster Safety Analysis Set)

器官別大分類/基本語	3回目本剤群 N=220
全ての副反応	4(1.8)
血液およびリンパ系障害	2(0.9)
リンパ節症	2(0.9)
臨床検査	1(0.5)
体温上昇	1(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.5)
口腔咽頭痛	1(0.5)

例数(%)

器官別大分類/基本語：MedDRA, Version 25.0

4) 3回目接種28日後までの副反応：安全性評価項目(Ad-Hoc Booster Safety Analysis Set)

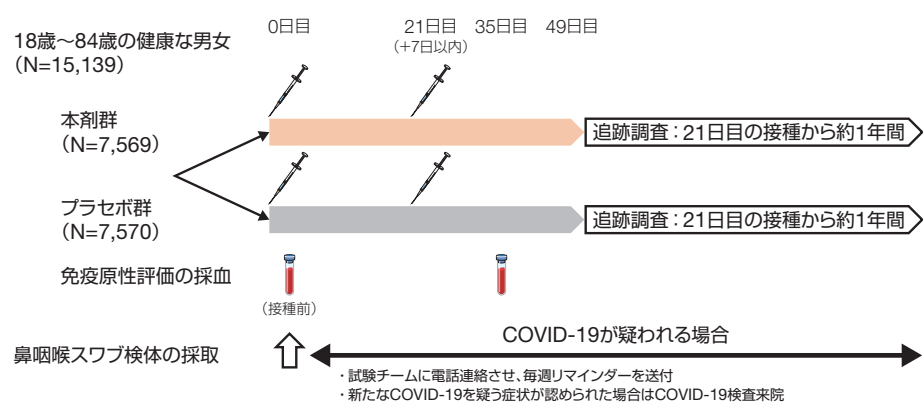
- ・死亡に至った副反応  
認められなかった。
- ・その他の重篤な副反応  
認められなかった。
- ・試験参加の中止に至った副反応  
認められなかった。
- ・特に注目すべき副反応  
認められなかった。

## 4 海外第Ⅲ相検証試験(2019nCoV-302試験：初回免疫)(海外データ)<sup>3)</sup>

3) スバキソビッド筋注の18～84歳の成人被験者を対象とした海外第Ⅲ相試験(2019nCoV-302試験)成績(社内資料、承認審査時評価資料)

本試験は現在、21日目の接種から約1年間の追跡調査のため、継続して実施中である。本資料では、有効性の中間解析(COVID-19確定例が62例集積した時点、2021年1月10日)及び最終解析(COVID-19確定例が106例集積した時点、2021年1月29日)の結果及び安全性の結果は、中間レポートのためのデータカットオフ(2021年2月23日)の結果を記載した。

### ■ 試験概要

目的	スバキソビッド筋注の有効性、免疫原性、安全性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験
対象	英国におけるSARS-CoV-2ワクチン未接種の18～84歳の男女(女性の場合は妊娠していない者)で、健康な者及び安定した疾患を有する者15,139例 ※安定した慢性疾患を有する者には、HIV感染に対して抗レトロウイルス薬の多剤併用療法を行っている者、心疾患を有する者、呼吸器疾患を有する者を含む。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ COVID-19の既往歴を有する者</li> <li>・ 免疫抑制治療を行っている者</li> <li>・ 免疫不全と診断された者</li> </ul>
試験方法	<p>対象を本剤群又はプラセボ群に1：1で無作為に割り付け(治験実施施設、年齢65歳以上 vs 65歳未満で層別化)、0及び21日目(+7日以内)に本剤(SARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-M アジュバント 50µg)又はプラセボ(生理食塩水)を筋肉内接種した(接種量：約0.5mL)。0日目に鼻咽喉スワブ検体のPCR検査によりSARS-CoV-2への感染を評価した。また、同日に採血し、ベースラインのSARS-CoV-2抗体の有無を評価した。</p> <p>被験者には、COVID-19を疑う症状が認められた場合や臨床的な懸念がある場合に試験チームに電話連絡するよう指示し、毎週リマインダーを送付した。新たなCOVID-19を疑う症状が認められた場合に、COVID-19検査来院を実施した。</p> <p>各接種後最低30分間は被験者を観察し、急性反応及び特定副反応の有無を評価した。特定副反応の収集は約2,000例のSolicited AE Safety Subset Analysis Setの被験者で行い、これらの被験者は接種後7日以内に発現した特定副反応を電子日誌に記録した。副反応は全例(Safety Analysis Set)を対象に、1回目接種49日後まで収集し、重篤な副反応は同意取得から観察期間満了時まで収集した。</p> 
主要評価項目	COVID-19の発症(ワクチンの有効性)(検証項目)、COVID-19の累積発症率(最終解析)、年齢・人種別のCOVID-19の発症(ワクチンの有効性)(サブグループ解析)
重要な副次評価項目	中等症又は重症のCOVID-19の発症(ワクチンの有効性)

<p>その他の副次評価項目</p>	<p>免疫原性：2回目接種14日後のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価(幾何平均値、幾何平均増加倍率、抗体陽転率) 安全性：各接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応及び年齢別の各接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応(サブグループ解析)、1回目接種49日後までに発現した主な副反応、試験期間を通しての副反応(死亡に至った副反応、その他の重篤な副反応、2回目接種の中止に至った副反応及び試験参加の中止に至った副反応)</p>
<p>探索的評価項目</p>	<p>2回目接種14日後の野生型SARS-CoV-2に対する血清中和抗体価(幾何平均値、幾何平均増加倍率、抗体陽転率)</p>
<p>解析計画</p>	<p>COVID-19確定例が約50例集積した時点で中間解析を実施し、約100例が集積した時点で有効性の最終解析を実施した。主要評価項目の解析にはPer-Protocol Efficacy Analysis Setを用い、ベースライン時のSARS-CoV-2陽性例は除外した。副次的な解析にはITT Analysis Setを用いた。 ワクチンの有効性(VE) (%)は、<math>[(1-RR) \times 100]</math>と定義した。 主要評価項目は有意水準0.025の片側仮説検定(帰無仮説<math>H_0</math>: <math>VE \leq 30\%</math>)を行い、<math>\alpha</math>調整後の信頼区間の下限値が30%を上回る場合に、本剤が統計的に有意な有効性を示し、本試験の成功とみなした。なお、有効性の中間解析又は最終解析で主要評価項目を達成したかにかかわらず、免疫原性及び安全性を評価する目的で試験は継続される。主要評価項目の達成後に背景因子[年齢(18~64歳、65~84歳)・人種]別のサブグループ解析を行った。 副次評価項目及び探索的評価項目は、主要評価項目と同一の手法で解析し、<math>\alpha</math>は両側0.05、多重性の調整は行わないこととした。 特定副反応は接種群ごと、重症度ごと及び年齢別(18~64歳、65~84歳)に、副反応は接種群ごとに要約した。</p>

COVID-19：新型コロナウイルス感染症

特定副反応：一般的にワクチン接種に関連するとされる事象[注射部位(局所性)及び全身性]であり、本剤接種後7日以内(本剤接種日+6日間)に発現し、電子日誌により収集した事象

副反応：本剤接種と関連ありと判定された有害事象(本剤接種後一定期間中に発現し、臨床試験の通常のプロセスで収集した事象)

抗体陽転率：ベースライン時に陰性であった被験者において、抗体価が4倍以上増加した被験者の割合と定義した。

Solicited AE Safety Subset Analysis Set：1回以上の治験薬の接種を受けた2,714例の被験者

Safety Analysis Set：1回以上の治験薬の接種を受けた全ての被験者

Per-Protocol Efficacy Analysis Set：2回の治験薬の接種を受け、かつ主要評価項目の評価に影響するような、最初のCOVID-19の発症以前の重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者

ITT Analysis Set：無作為化され、少なくとも1回の治験薬の接種を受けた全ての被験者

ITT：intent-to-treat

RR：relative risk

## (参考)COVID-19の重症度の定義

COVID-19 重症度	評価項目の定義
軽症	以下のいずれか1つ以上の症状に該当する： <ul style="list-style-type: none"> <li>●発熱(解熱剤の使用の有無を問わず、主観的又は客観的な測定によるものと定義)</li> <li>●新たに発現した咳嗽</li> <li>●2つ以上のCOVID-19の呼吸器系/非呼吸器系症状<sup>a)</sup></li> </ul> 及び：中等症又は重症の基準を満たさない
中等症	以下のいずれか1つ以上の症状に該当する： <ul style="list-style-type: none"> <li>●発熱(解熱剤の使用の有無を問わず、主観的又は客観的な測定によるものと定義) +3日以上(連続した日でなくてもよい)の2つのCOVID-19症状<sup>a)</sup></li> <li>●3日以上(連続した日でなくてもよい)の高熱(38.4℃以上)</li> <li>●いずれかの重大なLRTI(下気道感染症)の所見：               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ベースラインよりも大きな労作を伴う又は伴わない息切れ(若しくは息苦しさや呼吸困難)</li> <li>- 頻呼吸：安静時20～29回/分<sup>b)</sup></li> <li>- SpO<sub>2</sub>(酸素飽和度)：室内気で94～95%<sup>b)</sup></li> <li>- 肺炎又はLRTIに一致する胸部X線又は胸部CT(コンピュータ断層撮影)の異常</li> <li>- 肺聴診時の副雑音(例：断続性ラ音/ラ音、喘鳴、低音性連続性ラ音、胸膜摩擦音、上気道性喘鳴)</li> </ul> </li> </ul> 及び：重症の基準を満たさない
重症	以下のいずれか1つ以上の症状に該当する： <ul style="list-style-type: none"> <li>●頻呼吸：安静時30回/分以上<sup>b)</sup></li> <li>●安静時心拍数が125回/分以上<sup>b)</sup></li> <li>●SpO<sub>2</sub>：室内気で93%以下又はPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>(肺泡気酸素分圧/吸入気酸素濃度)が300mmHg未満<sup>b)</sup></li> <li>●高流量酸素療法又はNIV/NIPPV(非侵襲的換気/非侵襲的陽圧換気) [例：CPAP(経鼻的持続陽圧呼吸療法)又はBiPAP(ハイレベル気道陽圧)]</li> <li>●機械的換気又はECMO(体外式膜型人工肺)</li> <li>●以下のいずれかを含む、1つ以上の主要臓器機能障害又は不全[例：心臓/循環器系、肺、腎臓、肝臓、及び/又は神経系(診断検査/臨床症候群/介入によるものと定義)]：               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ARDS(急性呼吸窮迫症候群)</li> <li>- 急性腎不全</li> <li>- 急性肝不全</li> <li>- 急性右又は左心不全</li> <li>- 敗血症性又は心原性ショック(収縮期血圧 90mmHg未満又は拡張期血圧 60mmHg未満と定義されるショックを伴う)</li> <li>- 急性脳卒中(虚血性又は出血性)</li> <li>- 急性血栓性事象：AMI(急性心筋梗塞)、DVT(深部静脈血栓症)、PE(肺塞栓症)</li> <li>- 昇圧剤、全身性コルチコステロイド剤、又は血液透析を必要とする者</li> </ul> </li> <li>●ICU(集中治療室)への入院</li> <li>●死亡</li> </ul>

a) 発熱、新たな咳嗽の発症、ベースラインからの息切れ又は呼吸困難の新たな発症又は悪化、新たな疲労の発症、新たな全身性の筋肉痛又は体の痛みの発症、新たな頭痛の発症、新たな味覚又は嗅覚障害の発症、急性の咽頭痛の発症、急性の鼻閉又は鼻汁の発症、新たな悪心又は嘔吐の発症、新たな下痢の発症

b) 中等症又は重症のCOVID-19に分類され1つのバイタルサイン異常を有する被験者は、軽症のCOVID-19の分類基準を満たしていなければならない。

■ 被験者背景 (ITT Analysis Set)

項目/カテゴリ		本剤群 N=7,569	プラセボ群 N=7,570	全体 N=15,139
年齢	中央値(範囲)(歳)	55.0(18-84)	55.0(18-84)	55.0(18-84)
	18-64歳	5,503(72.7)	5,511(72.8)	11,014(72.8)
	65-84歳	2,066(27.3)	2,059(27.2)	4,125(27.2)
性別	男性	3,890(51.4)	3,918(51.8)	7,808(51.6)
	女性	3,679(48.6)	3,652(48.2)	7,331(48.4)
人種	白人	7,127(94.2)	7,153(94.5)	14,280(94.3)
	アジア人	230(3.0)	232(3.1)	462(3.1)
	Multiple	75(1.0)	61(0.8)	136(0.9)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	31(0.4)	29(0.4)	60(0.4)
	その他	5(<0.1)	6(<0.1)	11(<0.1)
	アメリカ先住民又は アラスカ先住民	5(<0.1)	0	5(<0.1)
	ハワイ先住民又は 他の太平洋諸島民	1(<0.1)	0	1(<0.1)
	報告なし	91(1.2)	85(1.1)	176(1.2)
	データ欠測	4	4	8
BMI	例数	7,380	7,384	14,764
	中央値(範囲)(kg/m <sup>2</sup> )	26.70(3.4-64.5)	26.80(4.9-87.4)	26.70(3.4-87.4)
	≤30kg/m <sup>2</sup>	5,437(71.8)	5,350(70.7)	10,787(71.3)
	>30kg/m <sup>2</sup>	1,943(25.7)	2,034(26.9)	3,977(26.3)
	データ欠測	189	186	375
PCR検査	PCR陽性(+)	45(0.6)	44(0.6)	89(0.6)
	PCR陰性(-)	7,101(93.8)	7,089(93.6)	14,190(93.7)
	データ欠測	423	437	860
血清学的検査 <sup>a)</sup>	陽性(+) <sup>*</sup>	330(4.4)	313(4.1)	643(4.2)
	陰性(-)	7,180(94.9)	7,182(94.9)	14,362(94.9)
	データ欠測	59	75	134
基礎疾患 <sup>b)</sup>	あり	3,368(44.5)	3,399(44.9)	6,767(44.7)
	なし	4,201(55.5)	4,171(55.1)	8,372(55.3)

例数(%)

a) SARS-CoV-2 N蛋白質に対する血清IgG抗体

b) 基礎疾患ありとは、報告された基礎疾患が1つ以上あるか、スクリーニング時のBMIが30kg/m<sup>2</sup>を超える被験者

※「陽性(+）」については有効性評価からは除外し、安全性評価には含めている。

臨床成績  
2019nCoV-302試験

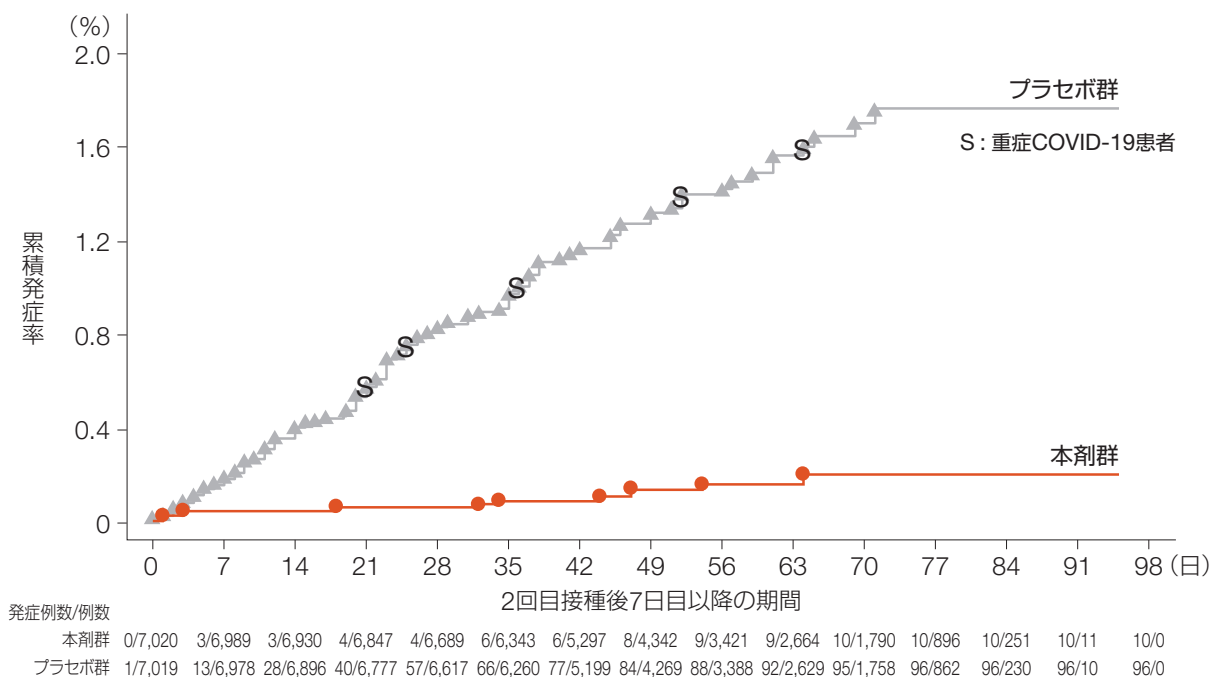
### ■ COVID-19の発症\* (ワクチンの有効性) (検証項目): 主要評価項目 (Per-Protocol Efficacy Analysis Set)

中間解析のデータカットオフ時点では、主要評価項目であるCOVID-19の発症が62例集積され、本剤群で6例(0.1%未満)、プラセボ群で56例(0.8%)であった。ワクチンの有効性は89.3%( $\alpha$ 調整後96.9%信頼区間: 73.0-95.8)であり、信頼区間の下限値が30%を上回り、本剤の有効性が統計的に有意であることが検証された。

	中間解析		最終解析	
	本剤群 N=7,016	プラセボ群 N=7,033	本剤群 N=7,020	プラセボ群 N=7,019
COVID-19を発症した*患者数(率)	6(<0.1%)	56(0.8%)	10(0.1%)	96(1.4%)
軽症	1(<0.1%)	15(0.2%)	1(<0.1%)	28(0.4%)
中等症	5(<0.1%)	40(0.6%)	9(0.1%)	63(0.9%)
重症	0	1(<0.1%)	0	5(<0.1%)
追跡調査期間 <sup>a)</sup> 、中央値	39.0日	39.0日	56.0日	54.0日
ワクチンの有効性(%) (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	89.3(75.2-95.4)		89.7(80.2-94.6)	
$\alpha$ 調整後96.9%信頼区間	73.0-95.8		-	
p値	<0.0001 <sup>c)</sup>		<0.001 <sup>d)</sup>	

- a) 観察開始日(2回目接種後7日目)から観察終了日(COVID-19の発症、又は最終接種12ヵ月後の受診、又は打ち切り)までの差+1日  
b) 対数リンク関数を用いた修正ポアソン回帰を用いた発症率の対数線形モデル、治療群及び層(年齢群及び併合された地域)を固定効果、ロバスト誤差分散により算出した。  
c) 中間解析では、成功基準を評価するために、片側p値を事前に指定された片側 $\alpha$ (0.01550)と比較した。  
d) 帰無仮説 $H_0$ : VE $\leq$ 30%を検定するための修正ポアソン回帰モデルによる未調整の片側p値

### ■ COVID-19の累積発症\*率(最終解析): 主要評価項目(Per-Protocol Efficacy Analysis Set)



\*COVID-19の発症: 2回目接種後7日目以降における、RT-PCR検査陽性かつ症候性(軽症、中等症及び重症)COVID-19の最初の発症



■ 年齢・人種別のCOVID-19の発症\* (ワクチンの有効性) (最終解析):  
 主要評価項目のサブグループ解析 (Per-Protocol Efficacy Analysis Set)

年齢・人種別のCOVID-19の発症は、以下のとおりであった。

項目/カテゴリ		本剤群 発症*例数/N	プラセボ群 発症*例数/N	ワクチンの有効性 (%) (95%信頼区間)
全体		10/7,020	96/7,019	89.7 (80.2-94.6)
年齢	18-64歳	9/5,067	87/5,062	89.8 (79.7-94.9) <sup>a)</sup>
	65-84歳	1/1,953	9/1,957	88.9 (20.2-99.7) <sup>b)</sup>
人種	白人	8/6,625	85/6,635	90.7 (80.8-95.5) <sup>a)</sup>
	白人以外	2/232	6/238	66.3 (-88.4-96.7) <sup>b)</sup>
	白人以外 及びMultiple	2/302	8/297	75.7 (-21.6-97.5) <sup>b)</sup>

a) 対数リンク関数を用いた修正ポアソン回帰を用いた発症率の対数線形モデル、治療群及び層 (年齢群及び併合された地域) を固定効果、ロバスト誤差分散により算出した。

b) 本剤群のサブグループにおいてイベントがほとんど観察されず修正ポアソン回帰が収束しなかったため、Clopper-Pearsonモデルを用いた。

■ 中等症又は重症のCOVID-19の発症\* (ワクチンの有効性) (最終解析): 重要な副次評価項目  
 (Per-Protocol Efficacy Analysis Set)

最終解析のデータカットオフ時点で、中等症又は重症のCOVID-19の発症は77例集積され、本剤群で9例 (0.1%)、プラセボ群で68例 (1.0%) であった。ワクチンの有効性は86.9% (95%信頼区間: 73.7-93.5) であった。

	本剤群 N=7,020	プラセボ群 N=7,019
COVID-19を発症した*患者数 (率)	9 (0.1%)	68 (1.0%)
追跡調査期間 <sup>a)</sup> 、中央値	56.0日	55.0日
ワクチンの有効性 (%) (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	86.9 (73.7-93.5)	

a) 観察開始日 (2回目接種後7日目) から観察終了日 (COVID-19の発症、又は最終接種12ヵ月後の受診、又は打ち切り) までの差+1日

b) 対数リンク関数を用いた修正ポアソン回帰を用いた発症率の対数線形モデル、治療群及び層 (年齢群及び併合された地域) を固定効果、ロバスト誤差分散により算出した。

\*COVID-19の発症: 2回目接種後7日以降における、RT-PCR検査陽性かつ症候性 (軽症、中等症及び重症) COVID-19の最初の発症

## ■ 2回目接種14日後のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価：その他の副次評価項目 (Per-Protocol Immunogenicity Anti-S Protein Serology Subset)

ベースライン時のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価の幾何平均値は、本剤群で112.2EU/mL、プラセボ群で110.3EU/mLであった。2回目接種14日後における幾何平均値は、本剤群で44,678.3EU/mL、プラセボ群で113.2EU/mLであった。

血清IgG抗体価		幾何平均値(EU/mL) (95%信頼区間) <sup>a)</sup>	幾何平均増加倍率 (95%信頼区間) <sup>a)</sup>	抗体陽転率 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>
本剤群 N=414	前	112.2 (107.5-117.0)	398.4 (358.6-442.6)	99.0% (97.5-99.7)
	後	44,678.3 (40,352.2-49,468.2)		
プラセボ群 N=417	前	110.3 (106.3-114.5)	1.0 (1.0-1.1)	0.7% (0.1-2.1)
	後	113.2 (106.8-120.0)		

a) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の95%信頼区間は、対数変換した値のt分布に基づいて算出し、元のスケールに再変換して示した。

b) 抗体陽転率の95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。

Per-Protocol Immunogenicity Anti-S Protein Serology Subset：2回の治験薬の接種を受け、少なくともベースラインとその来院時点の血清サンプルが得られており、かつ臨床的にその来院時点の免疫原性反応に影響すると考えられる重大な治験実施計画書からの逸脱のない被験者の内、ELISAによりベースラインの血清学的検査が陰性であった831例

前：0日目(ベースライン) 後：35日目(2回目接種14日後)

## ■ 2回目接種14日後の野生型SARS-CoV-2に対する血清中和抗体価：探索的評価項目 (MN<sub>50</sub>, Per-Protocol Immunogenicity Set, Neutralization Assay Subset)

ベースライン時の野生型SARS-CoV-2に対する血清中和抗体価の幾何平均値は、いずれの接種群でも10.1であった。2回目接種14日後における幾何平均値は、本剤群で1,133.1、プラセボ群で10.4であった。

血清中和抗体価		幾何平均値 (95%信頼区間) <sup>a)</sup>	幾何平均増加倍率 (95%信頼区間) <sup>a)</sup>	抗体陽転率 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>
本剤群 N=381	前	10.1 (10.0-10.3)	112.1 (98.7-127.3)	98.2% (96.3-99.3)
	後	1,133.1 (999.4-1,284.7)		
プラセボ群 N=380	前	10.1 (10.0-10.2)	1.0 (1.0-1.1)	0.5% (0.1-1.9)
	後	10.4 (9.9-10.8)		

a) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の95%信頼区間は、対数変換した値のt分布に基づいて算出し、元のスケールに再変換して示した。

b) 抗体陽転率の95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。

MN<sub>50</sub>：50%マイクロ中和抗体価

Per-Protocol Immunogenicity Set, Neutralization Assay Subset：2回の治験薬の接種を受け、少なくともベースラインとその来院時点の血清サンプルが得られており、かつ臨床的にその来院時点の免疫原性反応に影響すると考えられる重大な治験実施計画書からの逸脱のない被験者の内、マイクロ中和アッセイによりベースラインの血清学的検査が陰性であった761例

前：0日目(ベースライン) 後：35日目(2回目接種14日後)

■ 安全性

1) 年齢別の各接種後7日以内に発現した局所性特定副反応：その他の副次評価項目のサブグループ解析 (Solicited AE Safety Subset Analysis Set)

		18-64歳		65-84歳		全体	
		本剤群 1回目 N=1,121 2回目 N=1,106	プラセボ群 1回目 N=1,106 2回目 N=1,094	本剤群 1回目 N=243 2回目 N=242	プラセボ群 1回目 N=244 2回目 N=241	本剤群 1回目 N=1,364 2回目 N=1,348	プラセボ群 1回目 N=1,350 2回目 N=1,335
各接種後1日以上記録を完了した被験者		1回目 N=1,060 2回目 N=981	1回目 N=1,037 2回目 N=950	1回目 N=225 2回目 N=222	1回目 N=235 2回目 N=222	1回目 N=1,285 2回目 N=1,203	1回目 N=1,272 2回目 N=1,172
全ての局所性特定副反応							
1回目	全Grade	683(64.4)	244(23.5)	79(35.1)	22(9.4)	762(59.3)	266(20.9)
	Grade3	14 (1.3)	2 (0.2)	0	0	14 (1.1)	2 (0.2)
2回目	全Grade	823(83.9)	179(18.8)	142(64.0)	20(9.0)	965(80.2)	199(17.0)
	Grade3	60 (6.1)	1 (0.1)	3 (1.4)	0	63 (5.2)	1(<0.1)
疼痛							
1回目	全Grade	366(34.5)	118(11.4)	28(12.4)	12(5.1)	394(30.7)	130(10.2)
	Grade3	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0	1(<0.1)	1(<0.1)
2回目	全Grade	552(56.3)	100(10.5)	72(32.4)	7(3.2)	624(51.9)	107 (9.1)
	Grade3	11 (1.1)	0	0	0	11 (0.9)	0
圧痛							
1回目	全Grade	627(59.2)	207(20.0)	78(34.7)	16(6.8)	705(54.9)	223(17.5)
	Grade3	14 (1.3)	1(<0.1)	0	0	14 (1.1)	1(<0.1)
2回目	全Grade	786(80.1)	150(15.8)	136(61.3)	14(6.3)	922(76.6)	164(14.0)
	Grade3	47 (4.8)	1 (0.1)	2 (0.9)	0	49 (4.1)	1(<0.1)
紅斑							
1回目	全Grade	22 (2.1)	5 (0.5)	3 (1.3)	0	25 (1.9)	5 (0.4)
	Grade3 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0
2回目	全Grade	79 (8.1)	2 (0.2)	21 (9.5)	0	100 (8.3)	2 (0.2)
	Grade3 <sup>a)</sup>	11 (1.1)	0	0	0	11 (0.9)	0
腫脹							
1回目	全Grade	12 (1.1)	6 (0.6)	0	0	12 (0.9)	6 (0.5)
	Grade3 <sup>b)</sup>	0	0	0	0	0	0
2回目	全Grade	71 (7.2)	1 (0.1)	18 (8.1)	3(1.4)	89 (7.4)	4 (0.3)
	Grade3 <sup>b)</sup>	4 (0.4)	0	1 (0.5)	0	5 (0.4)	0

例数(%)

Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす

a) Grade3：最大直径が10cmを超える場合

b) Grade3：日常生活を妨げる又は実測値が10cmを超える場合

※Grade4の事象は1回目、2回目接種後ともに報告されなかった。

## 2)年齢別の各接種後7日以内に発現した全身性特定副反応：その他の副次評価項目のサブグループ解析(Solicited AE Safety Subset Analysis Set)

		18-64歳		65-84歳		全体	
		本剤群 1回目 N=1,121 2回目 N=1,106	プラセボ群 1回目 N=1,106 2回目 N=1,094	本剤群 1回目 N=243 2回目 N=242	プラセボ群 1回目 N=244 2回目 N=241	本剤群 1回目 N=1,364 2回目 N=1,348	プラセボ群 1回目 N=1,350 2回目 N=1,335
各接種後1日以上記録を完了した被験者		1回目 N=1,056 2回目 N=977	1回目 N=1,037 2回目 N=945	1回目 N=225 2回目 N=221	1回目 N=236 2回目 N=219	1回目 N=1,281 2回目 N=1,198	1回目 N=1,273 2回目 N=1,164
全ての全身性特定副反応							
1回目	全Grade	545 (51.6)	423 (40.8)	65 (28.9)	59 (25.0)	610 (47.6)	482 (37.9)
	Grade3	16 (1.5)	14 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	17 (1.3)	17 (1.3)
	Grade4	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	0
2回目	全Grade	666 (68.2)	311 (32.9)	108 (48.9)	48 (21.9)	774 (64.6)	359 (30.8)
	Grade3	79 (8.1)	13 (1.4)	3 (1.4)	3 (1.4)	82 (6.8)	16 (1.4)
	Grade4	1 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
悪心/嘔吐							
1回目	全Grade	56 (5.3)	66 (6.4)	11 (4.9)	3 (1.3)	67 (5.2)	69 (5.4)
	Grade3	0	0	0	0	0	0
	Grade4	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
2回目	全Grade	117 (12.0)	39 (4.1)	11 (5.0)	5 (2.3)	128 (10.7)	44 (3.8)
	Grade3	1 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
頭痛							
1回目	全Grade	278 (26.4) <sup>a)</sup>	246 (23.7)	36 (16.0)	28 (11.9)	314 (24.5) <sup>b)</sup>	274 (21.5)
	Grade3	5 (0.5) <sup>a)</sup>	3 (0.3)	1 (0.4)	0	6 (0.5) <sup>b)</sup>	3 (0.2)
	Grade4	1 (<0.1) <sup>a)</sup>	0	0	0	1 (<0.1) <sup>b)</sup>	0
2回目	全Grade	430 (44.0)	184 (19.5)	57 (25.8)	24 (11.0)	487 (40.7)	208 (17.9)
	Grade3	17 (1.7)	2 (0.2)	0	1 (0.5)	17 (1.4)	3 (0.3)
疲労							
1回目	全Grade	243 (23.0)	223 (21.5)	20 (8.9)	21 (8.9)	263 (20.5)	244 (19.2)
	Grade3	6 (0.6)	4 (0.4)	0	2 (0.8)	6 (0.5)	6 (0.5)
	Grade4	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
2回目	全Grade	433 (44.3)	174 (18.4)	58 (26.2)	20 (9.1)	491 (41.0)	194 (16.7)
	Grade3	42 (4.3)	8 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	43 (3.6)	9 (0.8)
倦怠感							
1回目	全Grade	133 (12.6)	113 (10.9)	16 (7.1)	9 (3.8)	149 (11.6)	122 (9.6)
	Grade3	4 (0.4)	3 (0.3)	0	1 (0.4)	4 (0.3)	4 (0.3)
	Grade4	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
2回目	全Grade	343 (35.1)	94 (9.9)	34 (15.4)	13 (5.9)	377 (31.5)	107 (9.2)
	Grade3	34 (3.5)	5 (0.5)	0	2 (0.9)	34 (2.8)	7 (0.6)
筋肉痛							
1回目	全Grade	260 (24.6)	165 (15.9)	26 (11.6)	16 (6.8)	286 (22.3)	181 (14.2)
	Grade3	1 (<0.1)	4 (0.4)	0	0	1 (<0.1)	4 (0.3)
	Grade4	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
2回目	全Grade	434 (44.4)	97 (10.3)	58 (26.2)	16 (7.3)	492 (41.1)	113 (9.7)
	Grade3	33 (3.4)	3 (0.3)	1 (0.5)	0	34 (2.8)	3 (0.3)
関節痛							
1回目	全Grade	72 (6.8)	53 (5.1)	12 (5.3)	10 (4.2)	84 (6.6)	63 (4.9)
	Grade3	0	1 (<0.1)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	Grade4	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
2回目	全Grade	187 (19.1)	53 (5.6)	18 (8.1)	6 (2.7)	205 (17.1)	59 (5.1)
	Grade3	23 (2.4)	2 (0.2)	1 (0.5)	0	24 (2.0)	2 (0.2)
発熱							
1回目	全Grade	25 (2.5) <sup>d)</sup>	13 (1.3) <sup>e)</sup>	3 (1.4) <sup>f)</sup>	6 (2.6) <sup>g)</sup>	28 (2.3) <sup>h)</sup>	19 (1.5) <sup>i)</sup>
	Grade3 <sup>c)</sup>	5 (0.5) <sup>d)</sup>	1 (<0.1) <sup>e)</sup>	0 <sup>f)</sup>	1 (0.4) <sup>g)</sup>	5 (0.4) <sup>h)</sup>	2 (0.2) <sup>i)</sup>
	Grade4 <sup>c)</sup>	1 (<0.1) <sup>d)</sup>	0 <sup>e)</sup>	0 <sup>f)</sup>	0 <sup>g)</sup>	1 (<0.1) <sup>h)</sup>	0 <sup>i)</sup>
2回目	全Grade	55 (5.8) <sup>j)</sup>	6 (0.7) <sup>k)</sup>	4 (1.9) <sup>l)</sup>	3 (1.4) <sup>m)</sup>	59 (5.1) <sup>n)</sup>	9 (0.8) <sup>o)</sup>
	Grade3 <sup>c)</sup>	6 (0.6) <sup>j)</sup>	1 (0.1) <sup>k)</sup>	1 (0.5) <sup>l)</sup>	1 (0.5) <sup>m)</sup>	7 (0.6) <sup>n)</sup>	2 (0.2) <sup>o)</sup>
	Grade4 <sup>c)</sup>	1 (0.1) <sup>j)</sup>	0 <sup>k)</sup>	0 <sup>l)</sup>	0 <sup>m)</sup>	1 (<0.1) <sup>n)</sup>	0 <sup>o)</sup>

例数(%)

Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす

a) N=1,055 b) N=1,280 c) Grade3：39.0-40.0℃、Grade4：40.0℃を超える場合

d) N=1,014 e) N=1,006 f) N=216 g) N=227 h) N=1,230 i) N=1,233 j) N=942 k) N=910 l) N=210 m) N=213

n) N=1,152 o) N=1,123

3) 1回目接種49日後までに発現した主な副反応(いずれかの群で0.1%以上):  
 その他の副次評価項目(Safety Analysis Set)

器官別大分類/基本語	本剤群 N=7,569	プラセボ群 N=7,570	器官別大分類/基本語	本剤群 N=7,569	プラセボ群 N=7,570
全ての副反応	824(10.9)	349 (4.6)	筋骨格系および結合組織障害	81 (1.1)	41 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	324 (4.3)	74 (1.0)	背部痛	17 (0.2)	8 (0.1)
疼痛	81 (1.1)	18 (0.2)	筋硬直	15 (0.2)	4(<0.1)
インフルエンザ様疾患	57 (0.8)	7(<0.1)	四肢痛	10 (0.1)	1(<0.1)
注射部位そう痒感	45 (0.6)	3(<0.1)	頸部痛	9 (0.1)	8 (0.1)
末梢腫脹	17 (0.2)	3(<0.1)	皮膚および皮下組織障害	78 (1.0)	30 (0.4)
注射部位発疹	16 (0.2)	1(<0.1)	そう痒症	23 (0.3)	10 (0.1)
疲労	14 (0.2)	12 (0.2)	発疹	14 (0.2)	5(<0.1)
腋窩疼痛	13 (0.2)	3(<0.1)	多汗症	11 (0.1)	0
注射部位疼痛	9 (0.1)	5(<0.1)	血管障害	10 (0.1)	6(<0.1)
神経系障害	162 (2.1)	79 (1.0)	高血圧	8 (0.1)	5(<0.1)
嗜眠	69 (0.9)	22 (0.3)	血液およびリンパ系障害	48 (0.6)	31 (0.4)
頭痛	29 (0.4)	17 (0.2)	リンパ節症	45 (0.6)	29 (0.4)
浮動性めまい	29 (0.4)	15 (0.2)	精神障害	14 (0.2)	5(<0.1)
呼吸器、胸部および縦隔障害	80 (1.1)	61 (0.8)	不眠症	8 (0.1)	1(<0.1)
口腔咽頭痛	29 (0.4)	22 (0.3)	代謝および栄養障害	11 (0.1)	4(<0.1)
鼻漏	21 (0.3)	17 (0.2)	食欲不振	11 (0.1)	4(<0.1)
咳嗽	11 (0.1)	11 (0.1)			
胃腸障害	60 (0.8)	35 (0.5)			
下痢	36 (0.5)	19 (0.3)			
上腹部痛	9 (0.1)	0			

例数(%)

器官別大分類/基本語: MedDRA, Version 23.1

4) 試験期間を通しての副反応: その他の副次評価項目(Safety Analysis Set)

・死亡に至った副反応

死亡は両群ともに認められなかった。

・その他の重篤な副反応

本剤群: 心筋炎1例

プラセボ群: 0例

・2回目接種の中止に至った副反応

本剤群: 11例: 頭痛・胃腸炎・不眠症・浮動性めまい、筋肉痛、骨盤痛、錯感覚、そう痒性皮疹、筋肉痛・発熱・頭痛・注射部位疼痛、注射部位疼痛、四肢痛、注射部位炎症、ラ音、蕁麻疹(各1例)

・試験参加の中止に至った副反応

本剤群: 14例: 注射部位疼痛(4例)、筋肉痛(2例)、頭痛・胃腸炎、注射部位発赤、錯感覚、四肢痛、注射部位反応、悪寒、心拍数増加、頻脈(各1例)

臨床成績  
2019nCoV-302試験

本試験については、用量設定試験のため一部承認外の用法及び用量が含まれます。  
承認外のデータについては記載していません。

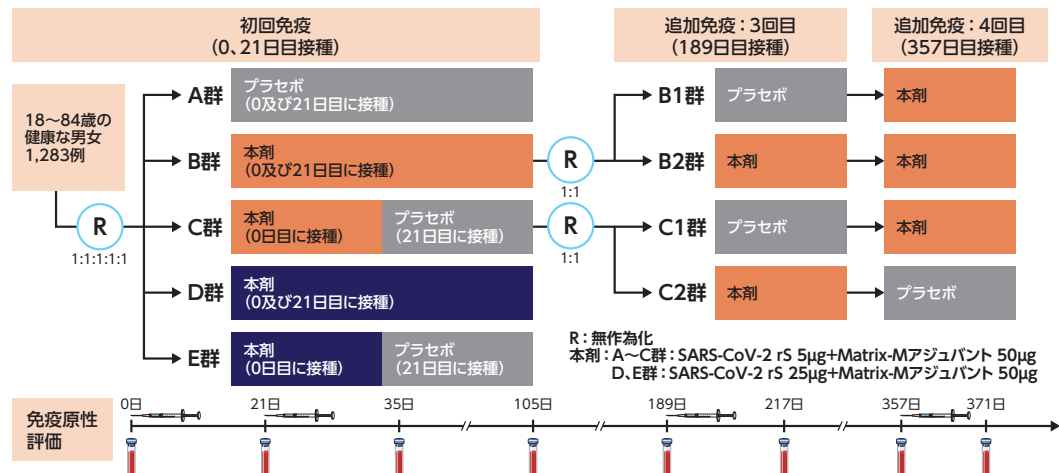
## 5 海外第I/II相試験(2019nCoV-101 試験 第II相パート:追加免疫)(海外データ)<sup>1)</sup>

- 1) スバキソビッド筋注の18~84歳の健康成人被験者を対象とした海外第I/II相試験(2019nCoV-101試験)成績  
(社内資料、承認審査時評価資料)  
6) スバキソビッド筋注の18~84歳の健康成人被験者を対象とした海外第I/II相試験(2019nCoV-101試験 第II相パート4回目接種)成績  
(社内資料、添付文書改訂相談時評価資料)

本試験の第I相パートは完了しています。本試験の第II相パートで追加免疫の接種に同意した被験者の試験期間は約18ヵ月であり、追加免疫の4回目接種後の中間解析(385日目中間解析)以降も試験を継続しています。

### ■ 試験概要

目的	初回免疫: Matrix-Mアジュバント添加SARS-CoV-2 rSワクチンの免疫原性及び安全性を評価し、至適用量を検討する。 追加免疫: 追加免疫(3回目及び4回目接種)を接種した際の免疫原性及び安全性を評価する。
試験デザイン	第II相、無作為化、プラセボ対照、観察者盲検
対象	オーストラリア又は米国における18~84歳の健康な男女(女性の場合は妊娠していない者)で、BMIが17~35kg/m <sup>2</sup> の者 ※約50%が60歳以上となるよう登録
主な除外基準	SARSの既往、又は確定診断された医療的介入が必要なCOVID-19の既往がある者
試験方法	対象を年齢層及び治験実施施設で層別化した上で、1:1:1:1:1の比で以下の5つの接種群に無作為に割り付け、0及び21日目に筋肉内接種した(接種量:約0.5mL)。 ・A群:0及び21日目にプラセボ(255例) ・B群:0及び21日目にSARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-Mアジュバント 50µg(257例) ・C群:0日目にSARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-Mアジュバント 50µg、21日目にプラセボ(257例) ・D群:0及び21日目にSARS-CoV-2 rS 25µg+Matrix-Mアジュバント 50µg(258例) ・E群:0日目にSARS-CoV-2 rS 25µg+Matrix-Mアジュバント 50µg、21日目にプラセボ(256例) 初回接種後189日目にB群及びC群をさらに1:1の比でB1群又はB2群、C1群又はC2群にそれぞれ無作為に割り付け、B1群又はC1群にはプラセボ(生理食塩水)、B2群又はC2群には本剤(SARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-Mアジュバント 50µg)約0.5mLを筋肉内接種した(追加免疫:3回目接種) <sup>*1</sup> 。3回目接種でB1群、B2群、C1群、C2群に割り付けられた被験者のうち、試験の延長に同意する者を対象として、初回接種後357日目(±15日)にB1群、B2群、C1群には本剤(SARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-Mアジュバント 50µg)、C2群にはプラセボ(生理食塩水)約0.5mLを筋肉内接種した(追加免疫:4回目接種)。初回接種後0、21、35、105、189、217、357、371日目に採血し、SARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価をELISAで評価し、また、野生型ウイルスに対する血清中和抗体価を評価した。ペースライン時のB型肝炎、C型肝炎、HIVの血清学的検査を行い、陽性者は免疫原性の主解析から除外した。安全性は特定副反応、有害事象、バイタルサイン、及び身体所見により評価し、28日目以前に認められたCOVID-19を疑う症状は有害事象として記録した。28日目以降は14日ごとにCOVID-19を疑う症状をモニタリングし、規定の要件を満たすCOVID-19を疑う症状がみられた場合に、被験者に検体の自己採取を指示した <sup>*2</sup> 。



※1 本試験中にSARS-CoV-2 rS 25µgは評価しないと判断したことから、SARS-CoV-2 rS 25µgを接種するD群及びE群では追加免疫接種は行わなかった。また、0及び21日目にプラセボを接種したA群の被験者に、189日目にプラセボを再度接種した。  
※2 COVID-19発症のモニタリング(規定の症状が認められた際の検査用検体の自己採取とPCR検査による確定)については、1~3回目接種の評価時には実施していたが、4回目接種の評価期間には実施しなかった。

#### 注意 6. 用法及び用量

- 初回免疫: 1回0.5mLを2回、通常、3週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。  
追加免疫: 1回0.5mLを筋肉内に接種する。  
※本剤0.5mL中の有効成分: SARS-CoV-2 rS 5µg

<p>主要評価項目</p>	<p><b>免疫原性</b>：本剤を2回接種する群での35日目のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価(幾何平均値、幾何平均増加倍率、抗体陽転率)  <b>安全性</b>：初回免疫接種(0,21日目)後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応、35日目までに発現した有害事象</p>
<p>副次評価項目</p>	<p><b>免疫原性</b>：189日目、217日目(追加免疫：3回目接種28日後)のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価(幾何平均値、幾何平均増加倍率、抗体陽転率)、357日目(追加免疫：4回目接種前)及び371日目(追加免疫：4回目接種14日後)のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価(幾何平均値、幾何平均増加倍率)  <b>安全性</b>：追加免疫：3回目接種(189日目)後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応、追加免疫：3回目接種(189日目)28日後までに発現した全ての副反応、追加免疫：3回目接種(189日目)の試験期間を通しての副反応(死亡に至った副反応、その他の重篤な副反応及び試験参加の中止に至った副反応)、追加免疫：4回目接種(357日目)後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応、追加免疫：4回目接種(357日目)28日後までに発現した全ての副反応、追加免疫：4回目接種(357日目)の試験期間を通しての副反応(その他の重篤な副反応及び試験参加の中止に至った副反応)</p>
<p>解析計画</p>	<p><b>免疫原性</b>：主解析はPer-Protocol-Immunogenicity Analysis Setを、189及び217日目の副次的な解析はPer-Protocol Analysis Setを用い、SARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価について、来院日ごとの幾何平均値、ベースラインと比較した35日目の幾何平均増加倍率、抗体陽転率、189日目と比較した217日目の幾何平均増加倍率、抗体陽転率及びそれらの95%信頼区間を接種群ごとに算出した。Per-Protocol Analysis Set及びSensitivity Analysis Setを用い、351、371日目のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価について、来院日ごとの幾何平均値、357日目と比較した371日目の幾何平均増加倍率及びそれらの95%信頼区間を算出した。  Per-Protocol Analysis Setには、他のCOVID-19ワクチンの接種を受けた者は含めなかった。他のCOVID-19ワクチンの接種を受けるために盲検解除を受けたものの実際に他のCOVID-19ワクチンの接種を受けたエビデンスのない被験者については、主要な解析ではPer-Protocol Analysis Setに含めず、感度分析ではPer-Protocol Analysis Setに含めた(Sensitivity Analysis Set)。Per-Protocol Analysis Setからの除外の判定は盲検下で行った。  <b>安全性</b>：安全性の解析にはSafety Analysis Setを用いた。局所性及び全身性特定副反応について、各接種後7日以内に事象が認められた被験者の例数及び割合を、接種群ごと及び各接種後7日以内の最も重い重症度ごとに要約した。副反応について、最新のMedDRAを用いてコード化し、接種群、重症度に基づいて要約した。</p>

COVID-19：新型コロナウイルス感染症

特定副反応：一般的にワクチン接種に関連するとされる事象[注射部位(局所性)及び全身性]であり、本剤接種後7日以内(本剤接種日+6日間)に発現し、電子日誌により収集した事象

有害事象：本剤接種後一定期間中に発現し、臨床試験の通常のプロセスで収集した事象

副反応：本剤接種と関連ありと判定された有害事象

抗体陽転率：抗体価がベースラインの4倍以上増加した被験者の割合と定義した。

Safety Analysis Set：1回以上の治験薬の接種を受けた全ての被験者

Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set：0及び21日目の治験薬の接種を受け、少なくともベースライン及び35日目の血清検体のIgG抗体価が得られており、35日目までに免疫原性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、ベースラインの血清学的検査でB型肝炎、C型肝炎、HIVに対して陰性であった被験者

Per-Protocol Analysis Set：0及び21日目の治験薬の接種を受け、少なくともベースライン及び接種後1回以上の血清サンプルが得られており、当該来院日時点の免疫原性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者

Sensitivity Analysis Set：Per-Protocol Analysis Setに、他のCOVID-19ワクチンの接種を受けるために盲検解除を受けたものの、実際に他のCOVID-19ワクチンの接種を受けたエビデンスのない被験者を含めた被験者

## ■ 被験者背景 (Safety Analysis Set)

項目/カテゴリ		本剤(B)群 N=258	プラセボ(A)群 N=255
年齢	中央値(範囲)(歳)	57.5(19-82)	56.0(18-83)
	18-59歳	140(54.3)	139(54.5)
	60-84歳	118(45.7)	116(45.5)
性別	男性	119(46.1)	132(51.8)
	女性	139(53.9)	123(48.2)
BMI	例数	258	255
	中央値(範囲)(kg/m <sup>2</sup> )	26.80(17.3-35.0)	26.50(17.7-35.0)
血清学的検査 <sup>a)</sup>	陽性(+)	5(1.9)	6(2.4)
	陰性(-)	253(98.1)	247(96.9)
	不明	0	2(0.8)

項目/カテゴリ		本剤(B)群 N=258	プラセボ(A)群 N=255
人種	白人	225(87.2)	228(89.4)
	アジア人	18(7.0)	16(6.3)
	Multiple	3(1.2)	3(1.2)
	黒人又は アフリカ系 アメリカ人	7(2.7)	6(2.4)
	アメリカ先住民 又は アラスカ先住民	2(0.8)	2(0.8)
	ハワイ先住民 又は他の 太平洋諸島民	0	0
	報告なし	2(0.8)	0
	データ欠測	1(0.4)	0

例数(%)

a) SARS-CoV-2 N蛋白質に対する血清IgG抗体  
本剤(B)群: SARS-CoV-2 rS 5 $\mu$ g+Matrix-Mアジュバント 50 $\mu$ gを0及び21日目に接種  
プラセボ(A)群: プラセボを0及び21日目に接種

## ■ 主要評価項目 (初回免疫)

### ① 本剤を2回接種する群での35日目のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価(Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set)

ベースラインのSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価陽性4例を含むB群\*全例(240例)における血清IgG抗体価の幾何平均値は44,420.9EU/mL、幾何平均増加倍率は385.6倍、抗体陽転率は98.3%であった。プラセボ(A)群における血清IgG抗体価の幾何平均値は126.1EU/mL、幾何平均増加倍率は1.0倍、抗体陽転率は1.3%であった。

血清IgG抗体価陽性: 1,000EU/mL以上

### ② 初回免疫接種(0、21日目)後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応(Safety Analysis Set)

B群\*における局所性及び全身性特定副反応の発現頻度は、1回目接種後51.8%(131/253例)及び43.9%(112/255例)、2回目接種後70.0%(175/250例)及び52.8%(132/250例)であった。

A群における局所性及び全身性特定副反応の発現頻度は、1回目接種後15.5%(39/252例)及び36.3%(91/251例)、2回目接種後9.1%(22/242例)及び27.4%(66/241例)であった。

### ③ 35日目までに発現した有害事象(Safety Analysis Set)

35日目までに発現した有害事象の発現頻度は、B群\*では19.8%(51/258例)、A群では16.5%(42/255例)であった。

\*0及び21日目にSARS-CoV-2 rS 5 $\mu$ g+Matrix-Mアジュバント 50 $\mu$ gを接種した群



**■ 189日目、217日目(追加免疫：3回目接種28日後)のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価：副次評価項目(Per-Protocol Analysis Set)**

初回免疫でSARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-Mアジュバント 50µgを2回接種したB群において、217日目のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価の幾何平均値は、B2(189日目にワクチンを追加接種)群で204,366.7EU/mL、B1(189日目にプラセボ接種)群で4,047.6EU/mLであった。189日目(追加免疫の接種日)をベースラインとした評価では、幾何平均増加倍率はB2群で31.3倍、B1群で0.8倍、抗体陽転率はB2群で93.2%、B1群で0.0%であった。

血清IgG抗体価	幾何平均値(EU/mL)(95%信頼区間) <sup>b)</sup>		幾何平均増加倍率 <sup>a)</sup> (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	抗体陽転率 <sup>a)</sup> (95%信頼区間) <sup>c)</sup>
B2群 <sup>d)</sup> (189日目にワクチンを追加接種)	189日目 N=85	6,064.3(4,624.7-7,952.1)	31.3 (23.4-41.9)	93.2% (84.9-97.8)
	217日目 N=74	204,366.7(164,543.2-253,828.4)		
B1群 <sup>e)</sup> (189日目にプラセボ接種)	189日目 N=87	5,355.9(4,184.1-6,856.0)	0.8 (0.8-0.9)	0.0% (0.0-5.2)
	217日目 N=69	4,047.6(3,095.5-5,292.5)		

- a) 189日目をベースラインとした際の値
- b) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の95%信頼区間は、対数変換した値のt分布に基づいて算出し、元のスケールに再変換して示した。
- c) 抗体陽転率の95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。
- d) SARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-Mアジュバント 50µgを0,21,189日目に接種した群
- e) SARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-Mアジュバント 50µgを0,21日目に、プラセボを189日目に接種した群

**■ 189日目、217日目(追加免疫：3回目接種28日後)の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価：副次評価項目(Per-Protocol Analysis Set)**

初回免疫でSARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-Mアジュバント 50µgを2回接種したB群において、217日目の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値は、B2群で6,023.2、B1群で65.0であった。189日目(追加免疫の接種日)をベースラインとした評価では、幾何平均増加倍率はB2群で86.7倍、B1群で1.0倍、抗体陽転率はB2群で95.3%、B1群で11.9%であった。

血清中和抗体価	幾何平均値(95%信頼区間) <sup>b)</sup>		幾何平均増加倍率 <sup>a)</sup> (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	抗体陽転率 <sup>a)</sup> (95%信頼区間) <sup>c)</sup>
B2群 <sup>d)</sup> (189日目にワクチンを追加接種)	189日目 N=84	63.0(49.1-80.8)	86.7 (59.6-126.1)	95.3% (86.9-99.0)
	217日目 N=64	6,023.2(4,541.7-7,987.8)		
B1群 <sup>e)</sup> (189日目にプラセボ接種)	189日目 N=86	74.4(58.6-94.4)	1.0 (0.8-1.3)	11.9% (5.3-22.2)
	217日目 N=67	65.0(49.5-85.5)		

- a) 189日目をベースラインとした際の値
- b) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の95%信頼区間は、対数変換した値のt分布に基づいて算出し、元のスケールに再変換して示した。
- c) 抗体陽転率の95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。
- d) SARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-Mアジュバント 50µgを0,21,189日目に接種した群
- e) SARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-Mアジュバント 50µgを0,21日目に、プラセボを189日目に接種した群

臨床成績  
2019nCoV-101 試験

## ■ 安全性(追加免疫：3回目接種)

### 1)追加免疫：3回目接種(189日目)後7日以内に発現した局所性特定副反応：副次評価項目 (Safety Analysis Set)

		初回免疫(B群)* (0,21日目接種)		追加免疫(3回目接種) (189日目接種)	
		1回日本剤群 N=253	2回日本剤群 N=250	本剤(B2)群 N=97	プラセボ(B1)群 N=97
全ての局所性特定副反応	全Grade	131(51.8)	175(70.0)	80(82.5)	12(12.4)
	Grade3	1 (0.4)	13 (5.2)	12(12.4)	0
	Grade4	0	0	1 (1.0)	0
疼痛	全Grade	68(26.9)	114(45.6)	53(54.6)	7 (7.2)
	Grade3	0	5 (2.0)	4 (4.1)	0
	Grade4	0	0	1 (1.0)	0
圧痛	全Grade	122(48.2)	163(65.2)	79(81.4)	11(11.3)
	Grade3	1 (0.4)	9 (3.6)	8 (8.2)	0
	Grade4	0	0	1 (1.0)	0
紅斑	全Grade	2 (0.8)	12 (4.8)	10(10.3)	1 (1.0)
	Grade3 <sup>a)</sup>	0	3 (1.2)	1 (1.0)	0
	Grade4 <sup>a)</sup>	0	0	0	0
腫脹	全Grade	2 (0.8)	14 (5.6)	11(11.3)	0
	Grade3 <sup>b)</sup>	0	1 (0.4)	2 (2.1)	0
	Grade4 <sup>b)</sup>	0	0	0	0

例数(%)

Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす

a) Grade3：最大直径が10cmを超える場合、Grade4：壊死又は剥離性皮膚炎

b) Grade3：最大直径が10cmを超える場合、Grade4：壊死

※初回免疫(B群)のデータは主要評価項目

### 2)追加免疫：3回目接種(189日目)後7日以内に発現した全身性特定副反応：副次評価項目 (Safety Analysis Set)

		初回免疫(B群)* (0,21日目接種)		追加免疫(3回目接種) (189日目接種)	
		1回日本剤群 N=255	2回日本剤群 N=250	本剤(B2)群 N=98	プラセボ(B1)群 N=95
全ての全身性特定副反応	全Grade	112(43.9)	132(52.8)	75(76.5)	18(18.9)
	Grade3	10 (3.9)	14 (5.6)	14(14.3)	0
	Grade4	0	0	1 (1.0)	0
発熱	全Grade	6 (2.4)	11 (4.4) <sup>b)</sup>	17(17.3)	0 <sup>c)</sup>
	Grade3 <sup>a)</sup>	3 (1.2)	1 (0.4) <sup>b)</sup>	1 (1.0)	0 <sup>c)</sup>
頭痛	全Grade	55(21.6)	74(29.6)	45(45.9)	10(10.5)
	Grade3	1 (0.4)	5 (2.0)	4 (4.1)	0
	Grade4	0	0	1 (1.0)	0
疲労	全Grade	59(23.1)	89(35.6)	62(63.3)	12(12.6)
	Grade3	5 (2.0)	7 (2.8)	12(12.2)	0
倦怠感	全Grade	31(12.2)	66(26.4)	46(46.9)	6 (6.3)
	Grade3	6 (2.4)	6 (2.4)	6 (6.1)	0
	Grade4	0	0	1 (1.0)	0
関節痛	全Grade	17 (6.7)	37(14.8)	28(28.6)	3 (3.2)
	Grade3	2 (0.8)	3 (1.2)	4 (4.1)	0
筋肉痛	全Grade	51(20.0)	77(30.8)	50(51.0)	5 (5.3)
	Grade3	2 (0.8)	6 (2.4)	7 (7.1)	0
	Grade4	0	0	1 (1.0)	0
悪心/嘔吐	全Grade	15 (5.9)	18 (7.2)	13(13.3)	2 (2.1)
	Grade3	1 (0.4)	0	0	0

例数(%)

Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす

a) Grade3：39.0-40.0℃

b) N=249 c) N=92

※初回免疫(B群)のデータは主要評価項目

3)追加免疫：3回目接種(189日目)28日後までに発現した全ての副反応：副次評価項目  
(Safety Analysis Set)

器官別大分類/基本語	本剤(B2)群 N=105	プラセボ(B1)群 N=102
全ての副反応	4(3.8)	1(1.0)
筋骨格系および結合組織障害	1(1.0)	0
筋肉痛	1(1.0)	0
胃腸障害	1(1.0)	0
下痢	1(1.0)	0
悪心	1(1.0)	0
神経系障害	1(1.0)	0
頭痛	1(1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1(1.0)	0
注射部位そう痒感	1(1.0)	0
血管障害	0	1(1.0)
静脈瘤	0	1(1.0)
血液およびリンパ系障害	1(1.0)	0
リンパ節炎	1(1.0)	0
免疫系障害	1(1.0)	0
薬物過敏症	1(1.0)	0

例数(%)

器官別大分類/基本語：MedDRA, Version 24.0

4)追加免疫：3回目接種(189日目)の試験期間を通しての副反応：副次評価項目  
(Safety Analysis Set)

- ・死亡に至った副反応  
両群ともに認められなかった。
- ・その他の重篤な副反応  
両群ともに認められなかった。
- ・試験参加の中止に至った副反応  
両群ともに認められなかった。

臨床成績  
2019nCoV-101試験

### ■ 357日目(追加免疫：4回目接種前)及び371日目(追加免疫：4回目接種14日後)の SARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価：副次評価項目(Sensitivity Analysis Set<sup>\*</sup>)

SARS-CoV-2 rS 5 $\mu$ g+Matrix-Mアジュバント 50 $\mu$ gを4回接種したB2群において、357日目(追加免疫：4回目接種前)及び371日目(追加免疫：4回目接種14日後)のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価の幾何平均値は、357日目は68,134.9EU/mL、371日目は119,823.5EU/mLであった。

357日目(追加免疫の接種日)をベースラインとした371日目の評価では、幾何平均増加倍率は1.9倍であった。

血清IgG抗体価	357日目の幾何平均値 (EU/mL) (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	371日目の幾何平均値 (EU/mL) (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	幾何平均増加倍率 <sup>a)</sup> (95%信頼区間) <sup>b)</sup>
357日目：N=39 371日目：N=34	68,134.9 (49,801.4-93,217.5)	119,823.5 (72,547.1-197,908.2)	1.9 (1.2-2.9)

a) 357日目をベースラインとした際の値

b) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の95%信頼区間は、対数変換した値のt分布に基づいて算出し、元のスケールに再変換して示した。定量下限値(LLOQ)未満の抗体価は、0.5 $\times$ LLOQとした。

<sup>\*</sup>Per-Protocol Analysis Setの例数が少なかったこと、また、より対象を拡大したSensitivity Analysis Setの結果が、Per-Protocol Analysis Setの結果と同様の傾向であったことから、Sensitivity Analysis Setの成績を用いた。

### ■ 357日目(追加免疫：4回目接種前)及び371日目(追加免疫：4回目接種14日後)の 野生型ウイルスに対する血清中和抗体価：副次評価項目(Sensitivity Analysis Set<sup>\*</sup>)

SARS-CoV-2 rS 5 $\mu$ g+Matrix-Mアジュバント 50 $\mu$ gを4回接種したB2群における、357日目(追加免疫：4回目接種前)及び371日目(追加免疫：4回目接種14日後)の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値は、357日目は2,951.1、371日目は4,816.2であった。

357日目(追加免疫の接種日)をベースラインとした371日目の評価では、幾何平均増加倍率は1.8倍であった。

血清中和抗体価	357日目の幾何平均値 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	371日目の幾何平均値 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	幾何平均増加倍率 <sup>a)</sup> (95%信頼区間) <sup>b)</sup>
357日目：N=39 371日目：N=34	2,951.1 (2,111.5-4,124.6)	4,816.2 (3,547.6-6538.6)	1.8 (1.4-2.4)

a) 357日目をベースラインとした際の値

b) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の95%信頼区間は、対数変換した値のt分布に基づいて算出し、元のスケールに再変換して示した。定量下限値(LLOQ)未満の抗体価は、0.5 $\times$ LLOQとした。

<sup>\*</sup>Per-Protocol Analysis Setの例数が少なかったこと、また、より対象を拡大したSensitivity Analysis Setの結果が、Per-Protocol Analysis Setの結果と同様の傾向であったことから、Sensitivity Analysis Setの成績を用いた。

■ 安全性(追加免疫：4回目接種)

1)追加免疫：4回目接種(357日目)後7日以内に発現した局所性特定副反応：副次評価項目 (Safety Analysis Set)

		初回免疫(B群)* (0,21日目接種)		追加免疫(B2群) (189,357日目接種)	
		1回日本剤群 N=253	2回日本剤群 N=250	3回日本剤群 N=97	4回日本剤群 N=41
全ての局所性特定副反応	全Grade	131(51.8)	175(70.0)	80(82.5)	30(73.2)
	Grade3	1(0.4)	13(5.2)	12(12.4)	8(19.5)
	Grade4	0	0	1(1.0)	0
疼痛	全Grade	68(26.9)	114(45.6)	53(54.6)	22(53.7)
	Grade3	0	5(2.0)	4(4.1)	2(4.9)
	Grade4	0	0	1(1.0)	0
圧痛	全Grade	122(48.2)	163(65.2)	79(81.4)	29(70.7)
	Grade3	1(0.4)	9(3.6)	8(8.2)	3(7.3)
	Grade4	0	0	1(1.0)	0
紅斑	全Grade	2(0.8)	12(4.8)	10(10.3)	8(19.5)
	Grade3 <sup>a)</sup>	0	3(1.2)	1(1.0)	6(14.6)
	Grade4 <sup>a)</sup>	0	0	0	0
腫脹/硬結	全Grade	2(0.8)	14(5.6)	11(11.3)	5(12.2)
	Grade3 <sup>b)</sup>	0	1(0.4)	2(2.1)	2(4.9)
	Grade4 <sup>b)</sup>	0	0	0	0

Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす  
 a) Grade3：最大直径が10cmを超える場合、Grade4：壊死又は剥離性皮膚炎  
 b) Grade3：最大直径が10cmを超える場合、Grade4：壊死  
 ※初回免疫(B群)のデータは主要評価項目  
 注)4回目接種は対照となるプラセボ群が設定されていないことから、プラセボ群の結果を記載しておりません。

2)追加免疫：4回目接種(357日目)後7日以内に発現した全身性特定副反応：副次評価項目 (Safety Analysis Set)

		初回免疫(B群)* (0,21日目接種)		追加免疫(B2群) (189,357日目接種)	
		1回日本剤群 N=255	2回日本剤群 N=250	3回日本剤群 N=98	4回日本剤群 N=41
全ての全身性特定副反応	全Grade	112(43.9)	132(52.8)	75(76.5)	28(68.3)
	Grade3	10(3.9)	14(5.6)	15(15.3)	7(17.1)
	Grade4	0	0	1(1.0)	0
発熱	全Grade	6(2.4)	11(4.4) <sup>b)</sup>	17(17.3)	4(9.8)
	Grade3 <sup>a)</sup>	3(1.2)	1(0.4) <sup>b)</sup>	1(1.0)	0
	Grade4 <sup>a)</sup>	0	0 <sup>b)</sup>	0	0
頭痛	全Grade	55(21.6)	74(29.6)	45(45.9)	18(43.9)
	Grade3	1(0.4)	5(2.0)	4(4.1)	2(4.9)
	Grade4	0	0	1(1.0)	0
疲労	全Grade	59(23.1)	89(35.6)	62(63.3)	23(56.1)
	Grade3	5(2.0)	7(2.8)	12(12.2)	5(12.2)
	Grade4	0	0	0	0
倦怠感	全Grade	31(12.2)	66(26.4)	46(46.9)	18(43.9)
	Grade3	6(2.4)	6(2.4)	7(7.1)	4(9.8)
	Grade4	0	0	0	0
関節痛	全Grade	17(6.7)	37(14.8)	28(28.6)	8(19.5)
	Grade3	2(0.8)	3(1.2)	4(4.1)	1(2.4)
	Grade4	0	0	0	0
筋肉痛	全Grade	51(20.0)	77(30.8)	50(51.0)	15(36.6)
	Grade3	2(0.8)	6(2.4)	8(8.2)	4(9.8)
	Grade4	0	0	0	0
悪心/嘔吐	全Grade	15(5.9)	18(7.2)	13(13.3)	6(14.6)
	Grade3	1(0.4)	0	0	0
	Grade4	0	0	0	0

Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす  
 a) Grade3：39.0-40.0℃、Grade4：40.0℃を超える場合  
 b) N=249  
 ※初回免疫(B群)のデータは主要評価項目  
 注)4回目接種は対照となるプラセボ群が設定されていないことから、プラセボ群の結果を記載しておりません。

臨床成績  
2019nCoV-101試験

### 3)追加免疫：4回目接種(357日目)28日後までに発現した全ての副反応：副次評価項目 (Safety Analysis Set)

器官別大分類/基本語	本剤(B2)群 N=45
全ての副反応	4(8.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3(6.7)
注射部位疼痛	1(2.2)
注射部位紅斑	1(2.2)
注射部位そう痒感	1(2.2)
皮膚および皮下組織障害	1(2.2)
そう痒症	1(2.2)

例数(%)

器官別大分類/基本語：MedDRA, Version 24.0

注)4回目接種は対照となるプラセボ群が設定されていないことから、プラセボ群の結果を記載していません。

### 4)追加免疫：4回目接種(357日目)の試験期間を通しての副反応：副次評価項目 (Safety Analysis Set)

- ・その他の重篤な副反応  
認められなかった。
- ・試験参加の中止に至った副反応  
認められなかった。



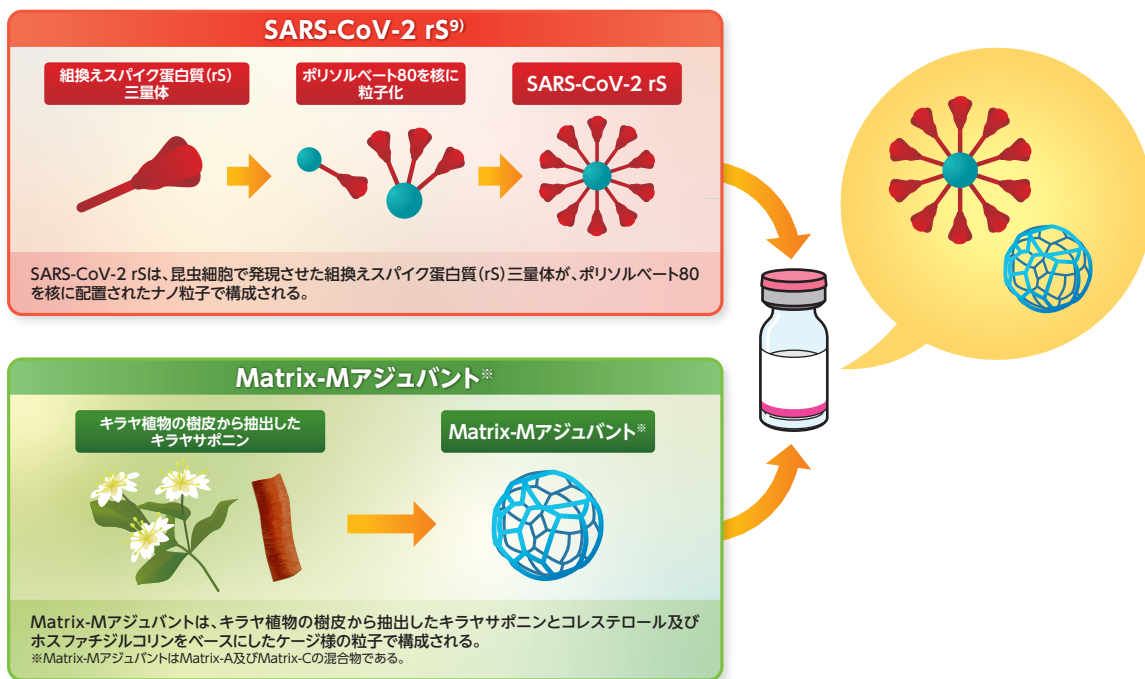
# 薬効薬理

## 1 作用機序<sup>8)</sup>

8)非臨床試験の概括評価：CTD-2.4(社内資料、承認審査時評価資料)

### ■ 本剤の構成

本剤は、抗原であるSARS-CoV-2の組換えスパイク蛋白質(rS) (以降、SARS-CoV-2 rS)と、免疫の活性化を促進するMatrix-Mアジュバント<sup>\*</sup>で構成されている。



8)非臨床試験の概括評価：CTD-2.4(社内資料、承認審査時評価資料)

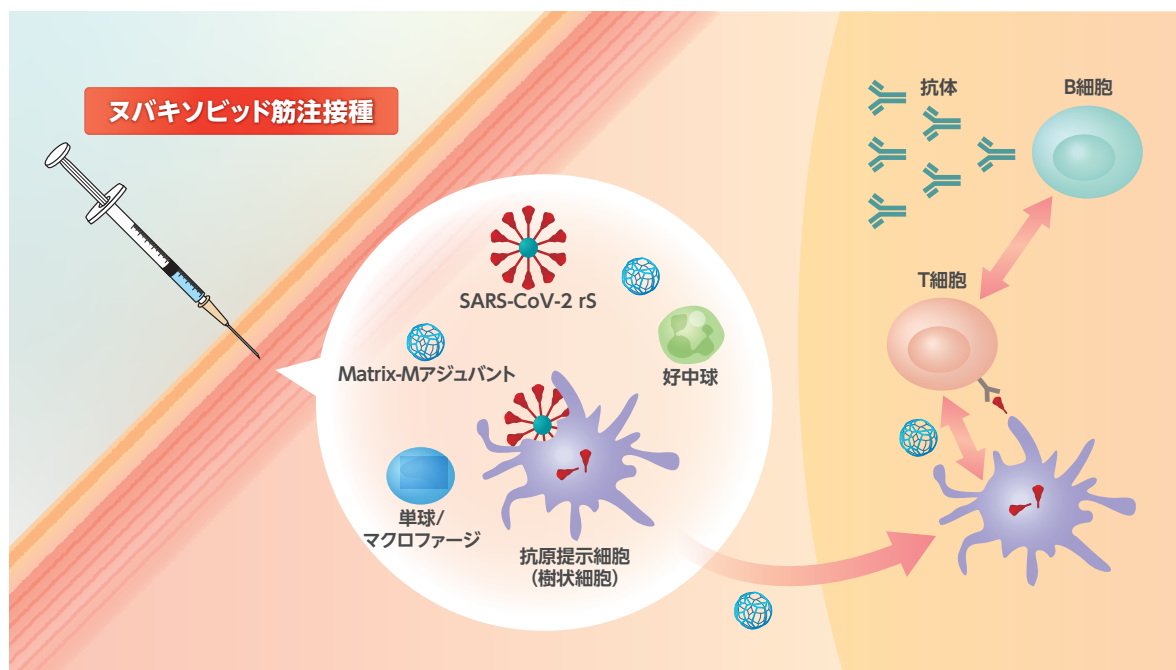
9) Bangaru S, et al.: Science 2020; 370(6520): 1089-1094. より作図

本研究はNovavax社の資金提供を受けて実施された。本論文の著者のうち6名は同社の社員である。

### ■ 本剤の作用機序

本剤の接種により、抗原提示細胞がSARS-CoV-2 rSを取り込む。リンパ組織にて抗原提示細胞がT細胞に抗原提示を行い、T細胞がB細胞を刺激することによりSARS-CoV-2による感染症に対する抗体を産生する。

Matrix-Mアジュバントは接種部位、リンパ組織での免疫細胞の働きを促進する。





## 2 非臨床試験

### ■ 免疫原性試験

#### (1) 抗S IgG抗体、hACE2受容体結合阻害抗体及び細胞性免疫応答(マウス)<sup>10)</sup>

10) SARS-CoV-2 rS の抗体及び細胞性免疫応答への影響(マウス)(社内資料、承認審査時評価資料)

本試験の目的は、Matrix-Mアジュバント添加SARS-CoV-2 rSに対する抗体応答及び細胞性免疫応答をマウスで評価することである。Matrix-Mアジュバント 5µg添加SARS-CoV-2 rS 10µg又はSARS-CoV-2 rS 10µg又はプラセボを21日間隔で2回筋肉内接種した。血清を採取して、抗S IgG抗体価及びhACE2結合阻害活性を評価した。脾臓を採取して抗原特異的T細胞も測定した。

Matrix-Mアジュバント添加SARS-CoV-2 rS群では、SARS-CoV-2 rS単独群と比較して免疫応答〔抗S IgG抗体及びhACE2受容体結合阻害抗体、抗原特異的T細胞応答(CD4<sup>+</sup>及びCD8<sup>+</sup>)〕が認められた。

#### (2) Th1及びTh2の細胞性免疫応答及び液性免疫応答(マウス)<sup>11)</sup>

11) Matrix-M又はアルミニウムアジュバント添加SARS-CoV-2 rSのTh1及びTh2のCMI及び液性免疫応答への影響(マウス)  
(社内資料、承認審査時評価資料)

本試験の目的は、Matrix-Mアジュバント又は水酸化アルミニウムアジュバント添加SARS-CoV-2 rSによって誘導される細胞性免疫応答及び液性免疫応答のTh1/Th2バランスをマウスで評価することである。異なるワクチン製剤でアルミニウム塩がTh2優位の免疫応答を刺激することが知られていることから水酸化アルミニウムを対照アジュバントとして使用した。

Matrix-Mアジュバント 5µg添加、水酸化アルミニウムアジュバント 200µg添加又はアジュバント非添加のSARS-CoV-2 rS(10µg又は1µg)を21日間隔で2回筋肉内接種した。

血清を採取して、抗S IgG1抗体価及び抗S IgG2a抗体価並びにhACE2結合阻害活性を評価した。脾臓を採取し、*ex vivo*でのSARS-CoV-2 rSによる刺激に対する抗原特異的T細胞応答を評価した。

Matrix-Mアジュバント添加SARS-CoV-2 rSは、細胞性免疫応答及び液性免疫応答の両方でバランスのとれたTh1/Th2応答を誘導した。

hACE2: ヒトアンジオテンシン変換酵素2

CD: 分化抗原群

Th: ヘルパーT細胞

CMI: 細胞性免疫

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 1 安全性薬理試験

該当資料なし (Matrix-Mアジュバント添加SARS-CoV-2 rSの安全性薬理試験は実施していない)。

## 2 毒性試験<sup>12)</sup>

12) Matrix-Mアジュバント添加SARS-CoV-2 rS及びMatrix-Mアジュバントの毒性試験：CTD-26.6(社内資料、承認審査時評価資料)

### ■ 単回投与毒性試験

該当資料なし (Matrix-Mアジュバント添加SARS-CoV-2 rS又はMatrix-Mアジュバントを用いた単回投与毒性試験は実施していない)。

### ■ 反復投与毒性試験(ウサギ)

ウサギを用いてMatrix-Mアジュバント添加SARS-CoV-2 rS又はMatrix-Mアジュバント非添加SARS-CoV-2 rSを最大4回まで筋肉内投与するGLP適用反復投与毒性試験が実施された。その結果、Matrix-Mアジュバントの有無にかかわらず、忍容性は良好であり、認められた所見はワクチン投与後の免疫系刺激と一致する臨床病理検査の変動及び病理組織学的所見であった。以下投与量及び主な所見を示した。

動物種	投与方法/投与経路	投与量(µg/回)	主な所見
ウサギ	1, 8, 15, 36日目/ 筋肉内投与	V0+M0、 V50+M0、 V50+M50	・免疫系刺激と一致する作用：C-反応性蛋白(CRP)、グロブリン及びフィブリノゲンの増加、投与部位の炎症 ・投与部位の病理組織学的所見：軽微から中等度の亜急性炎症

V：SARS-CoV-2 rS、M：Matrix-Mアジュバント

### ■ 遺伝毒性試験(*in vitro*)

Matrix-Mアジュバントについて、サルモネラ菌及び大腸菌を用いた*in vitro*細菌復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた*in vitro*小核試験を実施した結果、遺伝毒性を示さなかった。

### ■ がん原性試験

該当資料なし (SARS-CoV-2 rS及びMatrix-Mアジュバントを用いたがん原性試験は実施していない)。

### ■ 生殖発生毒性試験(ラット)

雌ラットの着床前から妊娠終了までの期間にMatrix-Mアジュバント添加SARS-CoV-2 rS又はMatrix-Mアジュバント単独を投与し、受胎能及び妊娠/授乳、胚/胎児の発生及び出生児の発育に対する影響を評価した。Matrix-Mアジュバント(10µg)添加SARS-CoV-2 rS(5µg)又はMatrix-Mアジュバント単独(10µg)を交配前27日、交配前13日、妊娠7日目及び15日目に筋肉内投与した結果、母動物、胎児又は出生児に有害な所見は認められなかった。交配前及び妊娠中にMatrix-Mアジュバント添加SARS-CoV-2 rSを投与した動物で高い抗S IgG抗体が誘導され、また、抗S IgG抗体は、妊娠中及び出生後に胎児又は出生児に移行した。

■ Matrix-Mアジュバントの反復投与毒性試験(ラット、ウサギ)

ラット及びウサギを用い、最大投与量としてラットで50µg、ウサギで100µgのMatrix-Mアジュバント単独群を設定し、最大4回まで筋肉内投与を行う反復投与毒性試験を実施した結果、Matrix-Mアジュバントは毒性又は標的となる臓器毒性を示さなかった。

動物種	投与方法	最大投与量(µg/回)	主な所見
ラット/ ウサギ	最大4回まで 筋肉内投与	ラット：50 ウサギ：100	明らかな毒性を示す所見なし

# 有効成分に関する理化学的知見

有効成分及び分量：SARS-CoV-2 rSとして5 $\mu$ g/0.5mL (1接種あたり0.5mL)

剤形・性状：無色から僅かに黄色い、澄明から乳白光を呈する液

## 製剤学的事項

### 製剤の各種条件下における安定性<sup>13)</sup>

13) ヌバキソビッド筋注の安定性試験(社内資料、承認審査時評価資料)

Novavax社による安定性試験

試験	温度	湿度	保存条件	包装、保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	成り行き	正立 倒立	容器：6R clear aluminosilicate glass vial (Valor®) ゴム栓：20mm Chlorobutyl 4432/50 with FluroTec® coating	24ヵ月	正立、倒立とも9ヵ月まで安定であった。 継続中。
加速試験	25℃	60%RH	正立 倒立		6ヵ月	規格は設定していないが、長期保存の規格を参考にした場合、1ヵ月までの安定性であった。
苛酷試験	40℃	75%RH	正立		8週	規格は設定していないが、長期保存の規格を参考にした場合、1週間未満の安定性であった。

RH：相対湿度

包装形態の同等性検討用の安定性試験

試験	温度	湿度	保存条件	包装、保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	成り行き	倒立	容器：6R clear aluminosilicate glass vial (Valor®) ゴム栓：20mm Chlorobutyl 4432/50 with FluroTec® coating 充てん量：6.1mL/バイアル	18ヵ月	3ヵ月まで安定であった。 継続中。
加速試験	25℃	60%RH	倒立	又は 容器：無色透明16.5mL ホウケイ酸ガラスバイアル ゴム栓：ゴム栓の足部にFluroTec® (ETFE：エチレン4 フッ化エチレン共重合体)フィルムがラミネートされ、ゴム栓天面にRB2-40コーティングが施された20mmの塩素化ブチル製ゴム栓 充てん量：6.3mL/バイアル	6ヵ月	相対力価はやや低下傾向にあり、経時変化も同等であった。 継続中。

RH：相対湿度

## 取扱い上の注意

規制区分：生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

貯 法：凍結を避け2～8℃で保存

有効期間：14ヵ月

取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること。

## 包装

バイアル 5mL：1本

## 関連情報

### ■ 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤追加接種後の免疫原性及び安全性の確認を目的として実施中の臨床試験について、成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。
4. 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

### ■ 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とはならない(薬価基準未収載)。

### ■ 承認番号等の関連情報

承認番号	30400AMX00192000
承認年月日	2022年4月19日
薬価基準収載年月日	薬価基準未収載
販売開始年月日	2022年5月10日
再審査期間満了年月日	2030年4月18日(8年)

### ■ 日本向けGS1コード等主な製品コード

統一商品コード	123002783
GS1コード(調剤包装)	 (01)04987123565707
GS1コード(販売包装)	 (01)14987123002780
GS1コード(元梱包装)	 (01)24987123002787
基準番号(HOT13番号)	1821147010101
YJコード	631341GA1029

## 主要文献

---

- 1) ヌバキノビッド筋注の18～84歳の健康成人被験者を対象とした海外第I/II相試験  
(2019nCoV-101試験)成績(社内資料、承認審査時評価資料)
- 2) ヌバキノビッド筋注の18歳以上の成人被験者を対象とした海外第III相試験(2019nCoV-301試験)成績  
(社内資料、承認審査時評価資料)
- 3) ヌバキノビッド筋注の18～84歳の成人被験者を対象とした海外第III相試験(2019nCoV-302試験)成績  
(社内資料、承認審査時評価資料)
- 4) ヌバキノビッド筋注の20歳以上の日本人健康成人被験者を対象とした国内第I/II相試験(TAK-019-1501試験)  
成績(社内資料、承認審査時評価資料)
- 5) ヌバキノビッド筋注の12～17歳の被験者を対象とした海外第III相試験  
(2019nCoV-301試験 Pediatric Expansion Part)成績(社内資料、添付文書改訂相談時評価資料)
- 6) ヌバキノビッド筋注の12～17歳の被験者を対象とした海外第III相試験(2019nCoV-301試験 Pediatric  
Expansion Part 3回目接種)成績(社内資料、添付文書改訂相談時評価資料)
- 7) ヌバキノビッド筋注の18～84歳の健康成人被験者を対象とした海外第I/II相試験  
(2019nCoV-101試験 第II相パート4回目接種)成績(社内資料、添付文書改訂相談時評価資料)
- 8) 非臨床試験の概括評価: CTD-2.4(社内資料、承認審査時評価資料)
- 9) Bangaru S, et al.: Science 2020; 370(6520): 1089-1094.
- 10) SARS-CoV-2 rS の抗体及び細胞性免疫応答への影響(マウス)(社内資料、承認審査時評価資料)
- 11) Matrix-M又はアルミニウムアジュバント添加SARS-CoV-2 rSのTh1及びTh2のCMI及び液性免疫応答への  
影響(マウス)(社内資料、承認審査時評価資料)
- 12) Matrix-Mアジュバント添加SARS-CoV-2 rS及びMatrix-Mアジュバントの毒性試験: CTD-2.6.6(社内資料、  
承認審査時評価資料)
- 13) ヌバキノビッド筋注の安定性試験(社内資料、承認審査時評価資料)

## 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

---

製造販売元：武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪府中央区道修町四丁目1番1号

文献請求先及び問い合わせ先：

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

## 作成年月

---

作成年月：2023年10月作成



**武田薬品工業株式会社**

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号